UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963 N° ~~574~~ 98

Contribution à l'Etude du Diagnostic et du Traitement des Phéochromocytomes

Intérêt du Dosage de l'Acide Vanil-Mandelique Urinaire et de la Surveillance Tensionelle per-Opératoire par l'Electromanomètre

(A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1963

PAR

Bernard DIENOT

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM. MERIEL	*Président*
PLANQUES	*Assesseurs*
RIEUNAU	
DENARD	
GALINIER	*Suppléant*

TOULOUSE
Imprimerie FOURNIÉ
27, boulevard Riquet, 27

1963

Contribution à l'Etude du Diagnostic et du Traitement des Phéochromocytomes

Intérêt du Dosage de l'Acide Vanil - Mandélique Urinaire et de la Surveillance Tensionelle per-Opératoire par l'Electromanomètre

(A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0032

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1963 — N° 574

Contribution à l'Etude du Diagnostic et du Traitement des Phéochromocytomes

Intérêt du Dosage de l'Acide Vanil-Mandelique Urinaire et de la Surveillance Tensionelle per-Opératoire par l'Electromanomètre

(A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Décembre 1963

PAR

Bernard DIENOT

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM.	MERIEL	*Président*
	PLANQUES	*Assesseurs*
	RIEUNAU	
	DENARD	
	GALINIER	*Suppléant*

TOULOUSE
Imprimerie FOURNIÉ
27, boulevard Riquet, 27

1963

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES.
1er ASSESSEUR ..... BLANC.
2e ASSESSEUR ..... SOREL.
Doyens honoraires ..... MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. MÉRIEL.	Rhumatologie	RUFFIÉ (R.).
Clinique médicale	GADRAT.	Accouchement et obstétricie sociale	MM. PONTONNIER.
Clinique chirurgicale et gynécologie	FABRE. (P.)	Anatomie	LAZORTHES.
		Anatomie appliquée	POULHES.
Clinique chirurgicale et du Cancer	GRIMOUD.	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique chirurgicale et infantile et orthopédie	VIRENQUE.	Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU.
		Chimie biologique	VALDIGUIÉ.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX.	Electro-radiologie	MARQUÈS.
		Embryologie générale	BROUSSY (J.).
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne	MOREL.	Histologie	BIMES.
		Hydrologie thérapeutique et climatologie	DARNAUD.
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ.	Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES.
		Médecine sociale	N...
Clinique médicale et puériculture	SOREL.	Parasitologie	BOUISSET.
Clinique médicale de la première Enfance.....	BARDIER.	Pathologie chirurgicale	DAMBRIN.
		Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique neurologique et psychiatrique	GÉRAUD.	Physico-Chimie	AUVERGNAT.
Clinique obstétricale	GUILHEM.	Physiologie	LAPORTE (Y.).
Clinique odonto - stomatologique	CADENAT.	Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.	Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET.	Propédeutique médicale	LAPORTE (J.).
Clinique traumatologique des membres	RIEUNAU.	Thérapeutique	DARDENNE.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée.	M. COULOUMA.	Médecine générale.....	MM. MONNIER.
Bactériologie.	Mme ENJALBERT.	Oto-Rhino-Laryngologie. . ..	CLAUX.
Biochimie médicale.....	M. DOUSTE-BLAZY	Pathologie médicale.....	BOULARD.
		Pathologie chirurgicale.....	LAGROT.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie..	MM. PLANEL.	Physiologie.	MM. MONTASTRUC.
Ophtalmologie.	DEODATI.	Physique médicale.....	BRU.
Parasitologie.	RUFFIÉ (J.).		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie.	MM. BASTIDE.	Hématologie.	MM. DUCOS.
Anatomie pathologique.....	BOUISSOU.	Histologie et embryologie..	GUILHEM (A.)
Anesthésiologie.	LARENG.	Pathologie expérimentale....	GLEIZES.
Carcinologie.	ESTRADE.	Physiologie.	BESSOU.
Chirurgie générale.....	GÉDÉON.	Physique médicale.....	COMMANAY.
Electroradiologie.	PONS.	Pneumo-phtisiologie.	MIGUÈRES.

ACREGES

Médecine générale.....	MM. RIBAUT.	Chirurgie générale.....	MM. GAUBERT.
»	CALAZEL.	Dermatologie et syphiligraphie.	DUPRÉ.
»	RASCOL.		
»	LE TALLEC.	Hydrologie.	DENARD.
»	RIBET.	Médecine légale.	GRÈZES-RUEFF
Chirurgie générale.....	ENJALBERT.	Neurochirurgie.	ESPAGNO (J.).
»	FICAT.	Neurologie et psychiatrie..	GAYRAL.
»	PASQUIÉ.	Obstétrique.	ESPAGNO (G.).
»	SOUQUET.	Ophtalmologie.	BEC.
»	SARRAZIN.	Pneumo-phtisiologie.	DELAUDE.

AGREGES LIBRES

Anatomie	MM. THOMAS.	Pathologie chirurgicale	DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et Cryptogamie ..	Mme DULUC-MATHOU.	Matière médicale	MM. VINCENT.
Chimie Analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	MM. BOURBON.	Pharmacie chimique et pharmacodynamie	CAUJOLLE.
		Pharmacie galénique	STANISLAS.
Chimie pharmaceutique	BLANC.	Zoologie	M. ROUX.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique.	MM. ROQUES.	Sciences naturelles.....	Mme CAUJOLLE.
Pharmacie.	COUTURIER.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie.	M. BREUILLAUD.	Sciences physiques.....	M. PITET.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie . .. . M. BROUSSY (G.).

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal	M. ROCHE.	Secrétaire	M. BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A MA SŒUR

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MÉRIEL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN-CHEF DES HÔPITAUX

VICE-PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Il nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse. Qu'il nous permette de l'assurer de notre profonde gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PLANQUES

PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE ET DE MÉDECINE DU TRAVAIL
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Il a accepté d'être notre juge. Son enseignement a marqué nos études médicales. Nous tenons à lui témoigner notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIEUNAU

PROFESSEUR DE CLINIQUE TRAUMATOLOGIQUE DES MEMBRES
CHIRURGIEN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Il nous a fait l'honneur d'être notre juge.

Nous tenons à lui témoigner notre gratitude pour son enseignement et pour la bienveillante sympathie qu'il nous a toujours manifestée.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DENARD

PROFESSEUR AGRÉGÉ D'HYDROLOGIE

Il a bien voulu siéger à notre Jury de Thèse. Nous lui sommes reconnaissant pour son enseignement et la sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

MONSIEUR LE DOCTEUR GALINIER

MÉDECIN ASSISTANT DES HÔPITAUX
CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté d'être notre juge.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SUC

MÉDECIN ASSISTANT DES HÔPITAUX

Il nous a confié ce travail et nous a sans cesse guidé et aidé dans son élaboration. Nous tenons à lui témoigner nos remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TON THAT HUNG

CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

Il nous a aidé dans la réalisation de ce travail. Nous tenons à le remercier ici.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ET DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
DES GENETTES

A NOS MAITRES DES FACULTÉS
ET DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES
DE TOULOUSE ET DE LYON

A NOS MAITRES DES AUTRES FACULTES :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PUECH

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Il nous a accueilli dans son service et a facilité notre tâche. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CRASTES DE PAULET

PROFESSEUR DE BIOCHIMIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

Il nous a ouvert les portes de son laboratoire et nous a guidé dans notre tâche. Nous lui en sommes très reconnaissant.

- A MONSIEUR LE PROFESSEUR ENJALBERT

ET MONSIEUR LE DOCTEUR GÉDÉON

Qui ont opéré nos malades et nous ont aidé au cours de notre travail à mieux comprendre les problèmes chirurgicaux posés par l'affection.

INTRODUCTION

Les phéochromocytomes sont des tumeurs constituées de cellules chromaffines. Fonctionnellement actives, elles peuvent être situées dans la médullo-surrénale ou dans tout autre lieu où se trouvent des ganglions sympathiques ou du tissu chromaffine.

Leur traduction clinique la plus habituelle est une hypertension artérielle qui peut être paroxystique ou permanente.

Ces tumeurs surrénaliennes secrétrices de catécholamines ont la réputation d'être rares.

Elles étaient pratiquement ignorées au début du siècle.

Barbeau [1], *en* 1957, *en dénombre* 626 *cas ; sur les* 15 984 *autopsies consécutives pratiquées à la Mayo-clinic de* 1928 *à* 1955, Minno [71] *et ses collaborateurs trouvent* 15 *phéochromocytomes.*

Elles sont rares également parmi les causes d'hypertension artérielle.

Sur 1 700 *hypertendus à qui il faisait subir une sympathectomie,* Smithwick [72], *en les recherchant systématiquement, trouve huit phéochromocytomes.* Kvale [14, 15] *et ses collaborateurs en trouvent* 51 *cas sur* 7 993 *hypertendus en les recherchant par les tests pharmacologiques.*

Hume [18] *et ses collaborateurs trouvent* 1 *cas sur* 317 *hypertendus.*

En tenant compte de ces divers chiffres, 0,60 % *des hypertensions relèveraient d'un phéochromocytome.*

Pourtant, en dépit de cette rareté, le phéochromocytome occupe une place importante parmi les causes d'hypertension artérielle. Il la doit au fait de la guérison spectaculaire qui suit son ablation.

Il y a donc intérêt à en faire le diagnostic le plus souvent et le plus rapidement possible de façon à offrir une thérapeutique efficace. Encore faut-il ne pas méconnaître les difficultés du diagnostic et les risques sérieux de l'intervention.

Les difficultés du diagnostic clinique ne sont, en effet, pas négligeables.

Le tableau clinique est des plus variables. En 1950, Smithwick [72] *affirmait que le phéochromocytome était essentiellement un diagnostic d'autopsie. A l'inverse, les cas ne sont pas rares où le diagnostic de phéochromocytome était porté cliniquement et où l'intervention ne révélait aucune tumeur.*

Divers tests pharmacologiques ont été décrits, destinés à mettre en évidence de manière indirecte la présence des catécholamines en excès dans le sang de l'individu suspecté de phéochromocytome. Puis, on a pu doser directement les catécholamines dans le sang et les urines de ces sujets. Enfin, depuis quelques années, un grand progrès a été réalisé avec le dosage dans les urines de l'acide 3-méthoxy, 4-hydroxymandélique (Acide vanil mandélique) qui est un métabolite des catécholamines.

Dans les trois observations que nous présentons, ce dosage, pratiqué dans le laboratoire de Biochimie de l'Institut de Biologie de la Faculté de Médecine de Montpellier (Pr. Crastes de Paulet), a apporté un concours précieux et décisif au diagnostic.

Les écueils du traitement ne sont pas moindres que ceux du diagnostic.

Le choix de la voie d'abord pose un premier problème. En effet, une des causes importantes de mortalité postopératoire était due au fait que l'on laissait en place une tumeur de l'autre côté ou à l'un des autres lieux d'élection du phéochromocytome. Il est donc nécessaire d'utiliser une voie d'abord qui permette d'explorer simultanément les deux loges surrénales, l'aorte et les deux chaînes sympathiques.

Le second problème opératoire est celui des variations tensionnelles considérables au cours de l'intervention : une poussée paroxystique peut se voir au moment de l'abord de la tumeur ; à l'inverse, une chute de la tension artérielle allant jusqu'au collapsus peut suivre la ligature du pédicule. Il y a donc intérêt à suivre de très près les variations tensionnelles de manière à pouvoir parer à toute modification dangereuse du chiffre de la tension artérielle. En pratique, ceci ne peut être obtenu que par l'électromanomètre relié à une canule située dans l'artère radiale préalablement dénudée.

Enfin, la troisième difficulté thérapeutique est liée à la surveillance postopératoire à laquelle il faut soumettre ces malades.

Dans cette thèse, nous présentons trois observations de phéochromocytomes. Dans les trois cas, le diagnostic

a bénéficié du dosage de l'acide Vanil-Mandélique et les tumeurs ont pu être localisées avant l'intervention grâce au rétro-pneumo-péritoine.

Dans les trois cas également nous avons pu éprouver la valeur de l'électromanomètre au cours de la surveillance opératoire.

Le plan de notre travail sera le suivant :

Dans un premier chapitre nous ferons une revue générale du sujet à travers ce que nous a enseigné la consultation de la littérature.

Dans le second chapitre nous présenterons les observations que nous avons recueillies dans le service de M. le Professeur MÉRIEL *et nous commenterons ces observations à la lumière des observations comparables que nous avons pu relever dans la littérature et de celles que nous a aimablement communiquées M. le Professeur* P. PUECH *de Montpellier.*

Chapitre premier

LE PHEOCHROMOCYTOME A TRAVERS LA LITTERATURE

A) HISTORIQUE

La première description d'un phéochromocytome associé à une hypertension est due à Franckel [38] et date de 1886. En 1893, Manasse [39] en publia un nouveau cas, puis un second en 1896 [44], sur lequel il montra que les cellules de la tumeur présentaient une réaction chromaffine. En 1902, Kohn [73] fit la description des divers lieux où se trouvait le tissu chromaffine. C'est Pick [74], en 1912, qui suggéra le terme de phéochromocytome en raison du type cellulaire prédominant.

Le premier grand travail anatomo-clinique date de 1922 et il est dû à Labbe, Tinel et Doumer [40] qui publièrent l'observation d'une femme de 28 ans présentant des accès paroxystiques d'hypertension avec phénomènes vaso-moteurs et chez laquelle l'autopsie révéla l'existence d'un phéochromocytome. Ce tableau clinique fut longtemps considéré comme la forme typique, sinon unique, du phéochromocytome.

La première ablation chirurgicale fut pratiquée par Masson et Martin [41] en 1923, mais le malade mourut.

En 1926, Vaquez et Donzelot [42] portent pour la première fois le diagnostic du vivant du malade.

En 1927, simultanément, Roux [43] à Lausanne et Mayo [75] aux Etats-Unis, pratiquèrent avec succès l'ablation de phéochromocytomes chez des sujets qui présentaient une hypertension paroxystique mais chez lesquels le diagnostic n'avait pas été porté avant l'intervention. Dans l'un et l'autre cas, l'opération amena la disparition de tous les troubles.

Pincoffs [76], en 1929, fait le premier diagnostic pré-opératoire correct et le malade est ensuite opéré avec succès par Shipley [77].

En 1938, Bringer, Craig, Palmer et Castelnau [78] rapportent l'existence de phéochromocytomes chez des malades présentant une hypertension artérielle permanente.

C'est Rabin [79], en 1929, qui démontra que les tumeurs contenaient de l'adrénaline ou une substance voisine, en quantité plus importante que dans la médullo-surrénale ; il suggéra que c'était là la cause des symptômes.

Beer, King et Prinzmetal [58], en 1937, démontrèrent la présence d'un agent hypertenseur (qu'ils pensèrent être l'adrénaline) dans le sang de sujets porteurs de phéochromocytomes, durant un paroxysme.

Von Euler [81], en 1946, montra que les fibres nerveuses adrénergiques contenaient de la Nor-adrénaline et Holtz, Credner et Kromberg [82], en 1947, montrèrent la présence dans la médullo-surrénale de Nor-adrénaline au même titre que l'adrénaline. En 1949, Holton [83] prouve la présence de Nor-adrénaline dans les phéochromocytomes.

Engel et Von Euler [48], en 1950, montrèrent que de grandes quantités de Nor-adrénaline étaient excrétées dans les urines de deux sujets que l'on trouva porteurs de phéochromocytomes. L'un d'eux excrétait également de l'adrénaline.

La même année, Gaddum [45], Burn [46], de Jalon [47] et Goldenberg [49] mettent au point des techniques de dosage des catécholamines.

Les dernières années ont surtout vu les techniques de dosage des catécholamines se développer en même temps que l'on connaissait mieux le métabolisme de ces substances.

En 1957, Armstrong, Mac Millan et Shaw [50] montrèrent la présence en grande quantité d'un métabolite des catécholamines (l'acide vanil-mandélique) dans les urines de *trois* patients atteints de phéochromocytomes.

Armstrong, Shaw et Wall [51] mirent au point une méthode de dosage de ce produit par chromatographie.

En France, dans les dernières années, il faut citer les travaux de de Gennes et coll. [52, 53], de Hermann et Mornex [54], de Latour, Puech et coll. [55, 56, 4, 10] en ce qui concerne l'étude clinique et l'étude du métabolisme des catécholamines, ceux de Dubost [11, 12] en ce qui concerne la thérapeutique.

B) CLINIQUE

Nous avons déjà souligné dans notre introduction la grande diversité des tableaux cliniques réalisés par les phéocromocytomes. Les décrire tous serait impossible. Aussi nous bornerons-nous à passer en revue dans un premier temps les divers symptômes qui peuvent accompagner ces tumeurs pour brosser ensuite quelques tableaux les plus fréquents devant lesquels on est amené à évoquer ce diagnostic.

1. — Les divers symptômes accompagnant les phéochromocytomes.

a) *L'hypertension :*

Elle existe dans environ 85 % des cas. Elle peut être paroxystique, mais pas de manière aussi fréquente qu'on l'avait cru d'abord.

Pour Cahill [33], ainsi que Kvale [14, 15], un malade sur deux présente une hypertension paroxystique. Goldenberg [49] et ses collaborateurs, ainsi que Smithwick [72], trouvent environ une fois sur quatre une hypertension paroxystique. Hermann et Mornex [54] considèrent qu'on peut évaluer leur pourcentage à 27,5 %.

Les chiffres varient de 22 % à 87 % pour l'hypertension paroxystique.

Humé [18] et ses collaborateurs, sur 17 cas de phéochromocytomes, trouvent :

— 11 hypertensions permanentes,

— 3 hypertensions paroxystiques,

les trois derniers malades n'avaient pas d'hypertension.

Il semble donc bien que l'hypertension accompagne très fréquemment le phéochromocytome et que l'hypertension permanente soit au moins aussi fréquente que l'hypertension paroxystique. Chez l'enfant en tout cas, l'hypertension permanente est la règle, l'hypertension paroxystique l'exception.

Cette hypertension s'accompagne volontiers d'une céphalée occipitale à début brutal, pulsatile, pénible, angoissante. Des palpitations, de la dyspnée, des troubles visuels, un coma, des convulsions, sont parfois notés.

Souvent l'hypertension est aggravée paradoxalement par une tentative de traitement par les ganglioplégiques. On la découvre fréquemment parce qu'elle est aggravée par un traumatisme minime, un accouchement, une médication pré-anesthésique ou anesthésique, une intervention chirurgicale.

Elle s'accompagne habituellement d'une tachycardie. Elle peut se compliquer d'une défaillance cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral. Elle rententit de façon importante sur le fond de l'œil, mais il y a peu de lésions vasculaires rénales.

Enfin, elle diminue notablement en orthostatisme ; cette chute est suivie d'une remontée au-dessus du chiffre initial, la courbe décrivant un V.

b) *Les signes d'hypermétabolisme :*

Tout aussi fréquents, ils peuvent se traduire par une perte de poids ou l'impossibilité d'en gagner. Ceci se voit moins nettement chez l'enfant.

Cet hypermétabolisme se traduit également par des sueurs abondantes, soit permanentes, soit par paroxysmes. Elles sont généralisées, ce qui les fait distinguer de

la sudation des mains du sujet émotif. Ce signe est très fréquent ; on peut évaluer sa présence à 80 % des cas.

Le métabolisme de base est élevé une fois sur deux au-dessus de 20 % (Kvale [14, 15]).

La glycémie est souvent élevée, s'accompagnant d'une glycosurie et d'une courbe d'hyperglycémie provoquée paradiabétique.

La température centrale est souvent élevée ; il peut exister un tremblement.

c) *Les phénomènes « paroxystiques » :*

Ce sont des phénomènes vaso-moteurs périphériques : une pâleur permanente ou par accès ; au contraire, une rougeur subite de la face, des sensations de froid aux extrémités ou à la face, des paresthésies, des fourmillements ; des phénomènes douloureux aux extrémités des membres, à l'abdomen ou au thorax.

Ce peuvent être également des phénomènes digestifs à type de nausées, de vomissements ou même d'hémorragies gastro-intestinales.

d) *Les associations évocatrices :*

Une fois sur dix le phéochromocytome est associé à une maladie de Von Recklinghausen cutanée. Plus rarement à une maladie de Von Hippel-Lindau.

e) *Les signes variés :*

La mydriase traduit fréquemment la présence des catécholamines. Une polydipsie, une polyurie ou une pollakiurie sont fréquemment notées, surtout chez l'enfant qui peut présenter également une nocturie.

2. — Les tableaux cliniques.

a) *La forme évocatrice avec phénomènes paroxystiques :*

C'est le tableau classique depuis la description de Labbe et Tinel [40]. La traduction la plus évidente de l'inondation paroxystique de l'organisme par les catécholamines est une hypertension extrêmement notable qu'accompagne tout un cortège de signes fonctionnels.

Parfois déclenché par un effort, un mouvement, l'examen clinique (le palper de la région tumorale), le plus souvent spontané, le début est extrêmement brutal.

Le sujet peut ressentir quelques fourmillements des extrémités, puis très rapidement s'installe un état de malaise intense avec tendance lipothymique. Très pâle, angoissé, le malade accuse des douleurs qui revêtent volontiers le type d'une « onde ascendante ». Ce sont d'abord des crampes dans les mollets, puis dans les cuisses, puis une sensation de constriction abdominale ou thoracique. Enfin, et c'est un des signes fonctionnels les plus constamment notés, une céphalée occipitale très vive. Des symptômes digestifs tels que nausées et vomissements sont très fréquents.

Le tableau peut se borner à une céphalée à type de migraine ou une crise douloureuse uniquement abdominale ou thoracique évoquant un angor. On peut également observer des phénomènes vaso-moteurs des extrémités pouvant évoquer un syndrome de Raynaud.

L'examen du malade pendant la crise note la pâleur des téguments. Les extrémités sont froides alors que la température centrale est élevée. Il y a une mydriase bilatérale.

L'examen cardio-vasculaire montre une tachycardie notable qui peut s'accompagner d'un bruit de galop et d'un éclat du deuxième bruit. Des troubles du rythme tels qu'une extrasystolie, une fibrillation auriculaire ou même une dissociation auriculo-ventriculaire peuvent s'observer.

Surtout la tension artérielle est très élevée. Ceci est souvent plus net pour la minima. Mais la maxima est parfois imprenable, car son chiffre dépasse les possibilités de mesure du manomètre. Cette élévation tensionnelle s'est produite en quelques instants. Par exemple, dans l'observation de Vaquez et Donzelot [42] les chiffres passèrent en quelques instants de 14/8 à 30/17.

La fin de la crise est marquée par une rougeur avec sensation de chaleur et des sueurs très abondantes.

La crise a duré de quelques secondes à quelques heures, voire même plusieurs jours. Elle peut se compliquer d'un œdème aigu du poumon ou d'un accident vasculaire cérébral.

Ces accès peuvent se reproduire à une fréquence allant de plusieurs fois par jour à quatre ou cinq fois par an.

Entre les accès le malade ne ressent rien sinon une asthénie. Cependant, l'E.C.G. peut rester perturbé et des signes d'ischémie tels qu'une inversion de l'onde T dans toutes les dérivations peuvent se voir pendant une phase où la tension est normale.

Tel est l'aspect hautement évocateur devant lequel on ne peut manquer de penser au phéochromocytome.

b) *Les formes avec hypertension permanente :*

Un des aspects non moins fréquents est celui où le malade se présente comme ayant une hypertension essentielle ou maligne tant les chiffres tensionnels sont élevés en permanence.

Cette hypertension permanente peut s'installer d'emblée ou après une longue phase d'accès paroxystiques ; le plus souvent elle se voit d'emblée. Mais sur ce fond d'hypertension permanente peuvent encore se greffer des accès paroxystiques.

Cette hypertension peut être très stable, accompagnée des signes fonctionnels de toute hypertension : céphalée, mouches volantes, etc...

Assez souvent, les chiffres tensionnels, tout en restant élevés, ne sont pas les mêmes d'un jour à l'autre sans qu'il y ait de paroxysme. La tension artérielle est fluctuante, la courbe a un aspect « désarticulé » tout à fait caractéristique.

Quoi qu'il en soit, cette hypertension intrigue parce qu'elle se voit chez un sujet jeune, volontiers maigre et pâle, qui présente des sueurs abondantes et chez qui on ne trouve ni coarctation de l'aorte ni atteinte rénale. La tachycardie est de règle et peut s'accompagner des signes radiologiques d'une surcharge ventriculaire gauche.

c) *Les formes où un paroxysme est provoqué :*

Ce sont des sujets qui ne se sont jamais plaints de rien. Ils n'accusent aucun signe fonctionnel et l'on n'a pas la notion d'une tension élevée. Puis, brusquement, après un léger traumatisme, lors d'un accouchement (50 % de mortalité), d'une induction d'anesthésie, d'une

intervention chirurgicale, ils présentent un accès paroxystique tel que nous l'avons décrit. Très souvent on provoque un nouvel accès lors d'une tentative de rétro-pneumopéritoine.

d) *Les formes totalement latentes :*

Elles ne sont révélées que par l'autopsie, à moins que, incidemment, un examen radiologique ne les ait mis en évidence.

e) *Les formes trompeuses :*

Nous avons vu toutes les modifications métaboliques et vasculaires que peut entraîner le phéochromocytome. Aussi est-il fréquent que de ce fait il se présente sous des aspects trompeurs.

La glycémie élevée, la glycosurie, la polydypsie, la polyurie avec une courbe d'hyperglycémie provoquée anormale, peuvent en imposer pour un diabète.

L'élévation du métabolisme de base, jointe à une augmentation de volume du corps thyroïde et un tremblement des extrémités, peuvent en imposer chez ces sujets amaigris pour une maladie de Basedow. Mais le cholestérol sanguin, l'iode protéique et les traçages à l'iode radioactif sont normaux.

Un choc inexpliqué pendant une intervention peut également être dû à un phéochromocytome.

Certains malades présentent des altérations électrocardiographiques telles qu'une ischémie (inversion de T dans toutes les dérivations précordiales) qui peuvent en imposer pour une affection myocoronarienne.

D'autres fois, c'est un aspect de fièvre d'étiologie inconnue avec une leucocytose.

On pourrait passer en revue une grande partie de la pathologie tant sont fréquentes les formes trompeuses du phéochromocytome. Du reste, pour certains auteurs anglo-saxons, cette affection a mérité le titre de « grande simulatrice ».

C) DIAGNOSTIC

C'est dire que le diagnostic par la seule clinique en dehors de la forme avec accès paroxystique, s'avère impossible. Il est indispensable de s'aider des examens complémentaires qui en pratique sont de trois ordres :

1) Les tests pharmacodynamiques ;

2) Les dosages biologiques ;

3) La radiologie.

En effet, si l'élévation du métabolisme de base, de la glycémie, la glycosurie, une courbe d'hyperglycémie provoquée anormale, une atteinte rénale transitoire (azotémie, albuminurie), sont des arguments en faveur du diagnostic, beaucoup plus spécifiques sont les tests destinés à mettre en évidence la présence de catécholamines secrétées en excès par la tumeur.

1. — Les tests pharmacodynamiques.

On peut les diviser en deux groupes :

— Les uns sont destinés à provoquer une secrétion de catécholamines par la tumeur. Ils sont valables dans les cas d'hypertension paroxystique en dehors des paroxysmes.

— Les autres sont destinés à inhiber l'action des catécholamines. Ils s'adressent aux formes avec hypertension permanente.

a) *Les tests provocateurs :*

Leur chef de file est le Test à l'Histamine, le plus anciennement utilisé.

Introduit en clinique par Roth et Kvale [14, 15], en 1945, il provoque une réaction hypertensive chez les sujets porteurs de phéochromocytomes par stimulation des cellules chromaffines.

On injecte par voie veineuse 0,05 mg d'histamine et l'on enregistre la T.A. toutes les trente secondes pendant les cinq minutes qui suivent l'injection, puis toutes les minutes pendant les dix minutes suivantes. On aura pris soin auparavant de pratiquer un « Cold Pressor Test ».

Les résultats sont notés. Une élévation de la T.A. supérieure à 6 cm de Hg pour la maxima et 3 cm pour la minima, survenant de une demi-minute à deux minutes après l'injection, fait considérer le test comme positif, à condition toutefois que cette élévation soit plus importante que celle obtenue avec le « Cold Pressor Test ».

Ce test a été très critiqué. Des résultats faussement positifs ont été fréquemment notés, surtout après administration de sédatifs. Des résultats faussement négatifs également bien que l'on ait incriminé dans ces cas une trop faible dose d'histamine. On redoute surtout ses effets secondaires qui peuvent aller de la simple céphalée avec angoisse jusqu'à l'issue fatale dont deux cas au moins ont été relatés.

Certains auteurs le considèrent comme trop dangereux pour une utilisation de routine et en tout cas il faut être prêt à juguler une réaction violente par l'injection intraveineuse d'une ampoule de 5 mg de phentolamine.

Nous ne ferons que citer les autres tests provocateurs qui sont beaucoup moins utilisés. Ce sont les tests à *l'acétyl-bêta-méthyl-choline* et le test au *bromure de tétra éthyl d'amonium*.

Ils sont basés sur le même principe et sujets aux mêmes critiques. Le seul avantage qu'aurait le test au tétra-éthyl d'amonium, serait que l'hypertension provoquée peut être contrôlée par des méthodes posturales.

b) *Les tests hypotenseurs :*

Parmi eux le plus anciennement connu est *le Test au Benzodioxane ou piperoxane.*

Il est dû à Goldenberg [49] (1947). On injecte par voie veineuse 0,25 mg par kilogramme de poids du produit sans dépasser au total 20 mg. Cette injection se fait lentement en deux minutes.

On note la tension artérielle de trente secondes en trente secondes pendant huit minutes puis toutes les minutes pendant les dix minutes suivantes.

On considère comme une réponse positive de phéochromocytome une chute de la tension de trois centimètres de mercure pour la maxima, deux centimètres pour la minima, chute survenue de une à quatre minutes après l'injection.

Récemment, Page et Corcoran [57], ayant constaté l'effet antidiurétique du produit chez les sujets porteurs de phéochromocytomes, ont proposé d'apprécier la réponse en observant la diurèse ; ce nouveau test se pratique sur le sujet allongé. On lui fait boire un litre d'une solution salée à 0,25 %. Les urines sont recueillies toutes les trente minutes ; après la deuxième miction on injecte vingt milligrammes du produit de la même façon que précédemment.

Chez le sujet normal ou l'hypertendu essentiel, la miction qui suit est augmentée ; chez le porteur de phéochromocytome elle est nettement diminuée, au moins de moitié.

Le Test à la Régitine.

Certainement le plus utilisé en raison de son inocuité et de son assez bonne fidélité.

On le pratique en injectant par voie veineuse une ampoule de 5 mg de Régitine (phentolamine) et en mesurant la tension artérielle toutes les trente secondes pendant les cinq premières minutes, puis toutes les minutes pendant les dix minutes suivantes.

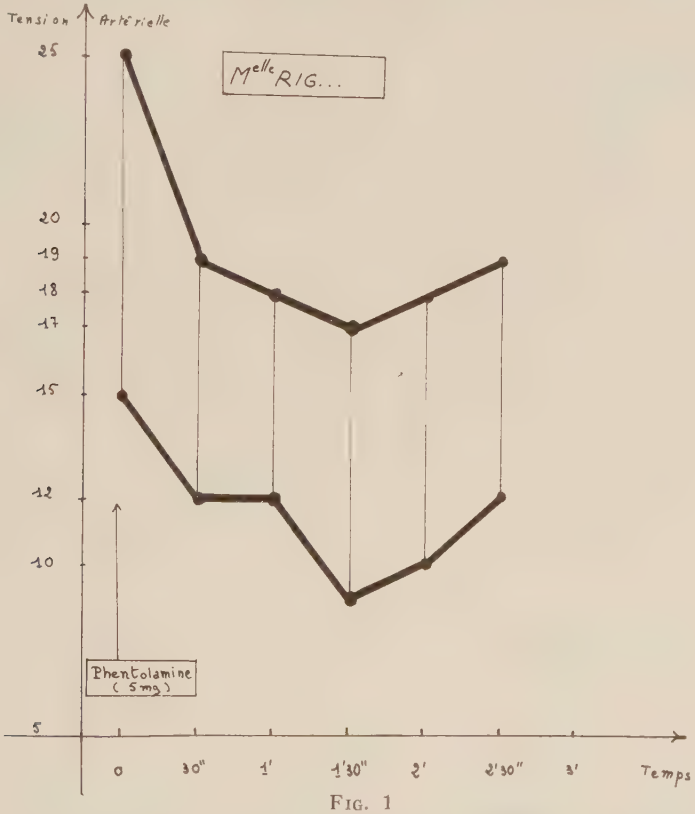

FIG. 1

Mlle RIG... (Obs. n° 2). — **Test à la régitine** très positif puisque chute de la tension artérielle de 25/15 à 17/9 en 1'30" et remontée à 19/12 au bout de 2'30".

Dans le cas de réponse positive, on observe une chute de la tension artérielle de 3,5 cm de mercure pour la maxima et de 2,5 pour la minima dans les deux minutes qui suivent l'injection. Cf. fig. 1.

Citons, enfin, le *test à la Dibénamine*, très critiquable en raison de la haute fréquence des réponses faussement positives dans l'hypertension essentielle.

Les autres tests hypotenseurs sont à un moindre degré sujets à la même critique : pour le *Benzodioxane*, les auteurs font état de 3 % de réponses faussement positives. Parmi leurs causes citons l'azotémie qui porterait ces chiffres à 40 %. Sont également connues comme source d'erreur l'administration de sédatifs et de narcotiques.

Les réponses négatives en cas de phéochromocytome sont encore plus fréquentes, bien plus qu'avec la régitine. Les résultats faussement positifs avec la régitine sont dus aux mêmes causes ; citons également le Thyocyanate de potassium, les barbituriques, la morphine. Les résultats faussement négatifs sont dus à l'administration de narcotiques, de sédatifs, de vaso-constricteurs.

Aussi convient-il toujours d'interrompre toute médication plusieurs jours avant de pratiquer le test.

Quoi qu'il en soit, le test à la régitine demeure le plus fidèle et le plus inoffensif. C'est le plus utilisé avec le test à l'histamine.

Il convient, pour pratiquer ces tests, de mettre en place une demi-heure auparavant une perfusion intraveineuse et de pratiquer l'injection du produit dans la tubulure. De cette manière on évite les modifications tensionnelles dues au facteur émotif.

Quel crédit accorder aux tests ?

Un test positif pratiqué dans des conditions correctes est un argument très fort en faveur du diagnostic. La valeur est d'autant plus grande que l'on combine ces tests entre eux.

Etant donné cependant qu'ils ne présentent pas une sécurité absolue, ils ne représentent pas un moyen idéal pour un dépistage de routine.

De ce point de vue le dosage des catécholamines semble bien plus approprié. Dosage des catécholamines urinaires ou de leur principal métabolite, l'acide vanil-mandélique, représentent à l'heure actuelle le moyen de diagnostic le plus inoffensif et le plus facile à utiliser pour un dépistage de routine. Etant donné les services qu'ils nous ont rendus dans les trois observations que nous présentons, nous voudrions y insister.

2. — Le dosage des catécholamines.

Avant de parler des méthodes de dosage des catécholamines, rappelons brièvement leur origine et leur anabolisme.

Trois catécholamines sont rencontrées dans les tissus humains. Ce sont l'adrénaline, la Nor-adrénaline et la dopamine. Elles se trouvent dans les cellules chromaffines du système nerveux sympathique qui comprend chez l'adulte : la médullo-surrénale, et le tissu aberrant le long de la chaîne sympathique du paraganglion. On les rencontre également dans le système nerveux central. Dopamine et Nor-adrénaline sont présentes au niveau des terminaisons des fibres postganglionnaires du sys-

tème sympathique. La dopamine se trouve également dans d'autres tissus, notamment le rein, le foie, et le poumon qui n'ont pas d'activité endocrine.

La conception actuelle de l'élaboration des catécholamines dans la médullo-surrénale est la suivante : Tyrosine → Dopa → Dopamine → Nor-adrénaline → Adrénaline

Ainsi, la Nor-adrénaline apparaît-elle à la fois comme une hormone et comme le précurseur immédiat de l'adrénaline. Il n'a pas été établi si la dopamine possède une action propre en plus de son rôle de précurseur de l'adrénaline.

Après ce bref rappel, voyons quelles sont les méthodes de dosage.

C'est en 1937 que Beerking et Prinzmetal [58] montrèrent la présence de substances vaso-pressives dans le sang d'un malade ayant un phéochromocytome. Cependant, il fallut attendre 1950 avant que Gaddum [45], Burn [46], de Jalon [47] et Goldenberg [49] et leurs collaborateurs respectifs développent des techniques d'une précision et d'une sensibilité suffisantes pour permettre le dosage des catécholamines plasmatiques et urinaires. La même année, Engel et von Euler [48] trouvèrent un taux anormalement élevé de Nor-adrénalide dans les urines de patients porteurs de phéochromocytomes.

Deux sortes de méthodes sont utilisables ; des méthodes biologiques et des méthodes physico-chimiques.

Les méthodes biologiques : elles sont basées sur les diverses propriétés physiologiques de l'adrénaline :

— Contraction du cœcum de poule (von Euler [48]) ;
— Contraction de l'utérus de rate (Gaddum [45]) ;
Action sur l'aorte de lapin (Helmer [59]).

C'est surtout à l'action de l'adrénaline sur la tension artérielle que l'on s'adresse.

La méthode du doyen HERMANN s'adresse au chien ou au chat : on détruit la moelle dorso-lombo-sacrée de l'animal, puis celui-ci est atropiné et vagotomisé. L'animal obtenu présente ainsi une tension artérielle stable et l'absence de mécanismes régulateurs le rend particulièrement réceptif à l'adrénaline et à la Nor-adrénaline (cf. fig. n^{os} 2 et 3).

Les méthodes physico-chimiques sont basées sur des réactions fluorimétriques. La fluorescence des solutions alcalines d'adrénaline avait déjà été observée en 1930. Il fallut, cependant, attendre 1949 pour que LUND [60] tire de cette propriété une méthode de dosage. Les efforts de LUND [60], WEIL-MALHERBE [61], VON EULER [48], GOLDENBERG [49] et de leurs collaborateurs pour faciliter le dosage, aboutirent aux méthodes largement utilisées aujourd'hui.

L'échantillon est d'abord purifié par une colonne chromatographique ou absorption par de l'alumine, puis dilué par un acide, et oxydé ou conjugué pour former des dérivés plus faciles à doser par des méthodes fluorimétriques.

Toutes les méthodes n'ont pas la même spécificité et les résultats varient d'une méthode à l'autre pour le même échantillon. Des substances autres que les catécholamines peuvent être causes d'erreur du fait de leur fluorescence : les phénothiazines, la tétracycline, l'isoprotérénol et peut-être les salicylates et d'autres produits médicamenteux.

L'état du sujet peut également retentir sur le dosage ; c'est ainsi qu'un ictère, une élévation de l'azotémie, la présence d'un lymphoblastome ou même la simple hémolyse de l'échantillon peuvent modifier les résultats.

Il est nécessaire de prendre toutes les précautions pour le recueil de l'échantillon : urines de 24 heures, pH acide à l'abri de la lumière, au froid avec des antioxydants.

Enfin, la quantité de catécholamines excrétée sans dégradation est très faible. C'est après un paroxysme que l'on aura le plus de chance d'en trouver. Souvent, il est nécessaire de pratiquer un test provocateur à l'histamine avant de recueillir les urines.

Toutes les méthodes largement utilisées aujourd'hui, donnent comme taux normal, un taux inférieur à 100 µg par 24 heures dans les urines et à 0,1 µg % dans le plasma.

En cas de phéochromocytome, il y a une élévation très notable au moins au-dessus de 300 µg par 24 heures dans les urines. Cependant, on a décrit des cas où l'on n'arrivait pas à mettre en évidence une élévation urinaire des catécholamines. Inversement, une élévation urinaire des catécholamines a pu se voir sans qu'il y ait de phéochromocytome.

En dépit de ces critiques, le dosage des catécholamines urinaires s'est imposé comme le moyen de diagnostic le plus sûr du phéochromocytome.

3. — Intérêt du dosage de l'acide vanil-mandélique.

En 1956, Armstrong, Shaw et Wall [51] étudiant l'acide phénolique de l'urine par la chromatographie sur papier, reconnurent le pouvoir de l'organisme

humain de méthoxyler les groupements oxydrhyles de divers composés aromatiques.

En 1957, Armstrong et Mac Millan [50] identifièrent un produit de méthoxylation et de désamination oxydative de la Nor-adrénaline : l'acide 3-méthoxy-4-hydroxy-mandélique (acide vanil-mandélique).

Peu de temps après, Axelrod [62], Sjoerdsma [63], Goodall [64], Resnick [65], Kirshner [64] et leurs collaborateurs purent énumérer les produits basiques de dégradation des catécholamines : une première voie fait intervenir une méthoxylation pour donner respectivement Métadrénaline et Nor-métadrénaline ; puis une désamination oxydative de la chaîne latérale aboutit à l'acide vanil-mandélique.

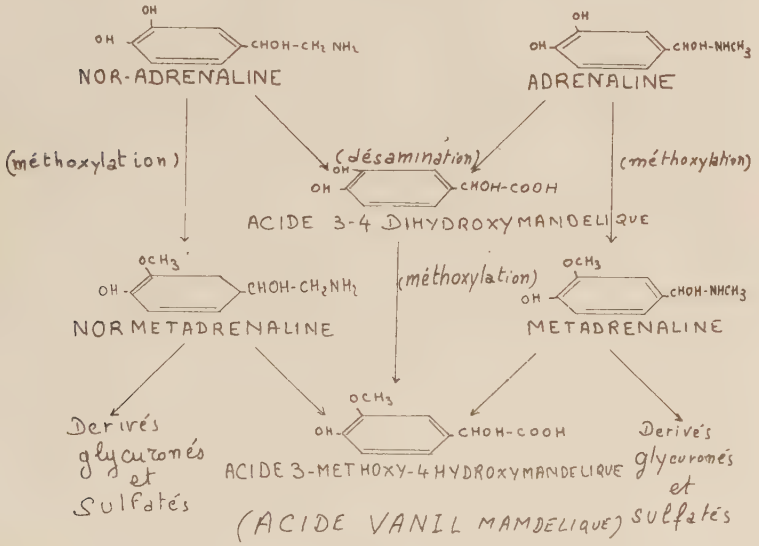

Fig. 15

Les deux voies de dégradation des catécholamines pour donner l'acide vanil mandélique, terme ultime du catabolisme.

Il existe une seconde voie catabolique qui fait intervenir en premier lieu la désamination pour donner l'acide 3,4 dihydroxymandélique, puis, en second lieu, la méthoxylation de ce produit pour donner l'acide vanil-mandélique.

Axelrod [62] et son école, étudiant le devenir de catécholamines marquées au tritium et injectées, établirent la part respective de ces deux voies : 70 % pour la première, 20 % pour la seconde ; les 10 % restant sont éliminés sous forme de catécholamines libres ou conjuguées.

Il est maintenant bien établi que l'acide vanil-mandélique représente le plus important des sous-produits du métabolisme de l'adrénaline et de la nor-adrénaline. De plus, c'est le seul métabolite qui s'élimine exclusivement sous forme libre dans l'urine, alors que catécholamines et métanéphrines sont en partie conjuguées.

Chez le sujet normal ou surrénalectomisé, seulement un à quatre pour cent de l'adrénaline et de la nor-adrénaline injectées par voie veineuse sont excrétées telles quelles dans les urines.

La quantité d'acide vanil-mandélique excrétée par vingt-quatre heures chez le sujet normal est de 2,5 mg, c'est-à-dire une quantité de 60 à 100 fois plus importante que celle de l'adrénaline et de la nor-adrénaline et 2 à 6 fois plus élevée que celle des dérivés méthylés.

Alors que adrénaline et nor-adrénaline ne se trouvent que durant quelques heures dans les urines, l'acide vanil-mandélique correspondant continue de s'y trouver pendant vingt-quatre heures.

L'acide vanil mandélique est considérablement plus stable que l'adrénaline et la nor-adrénaline, ce qui sim-

plifie le prélèvement des échantillons. De plus, son excrétion est suffisamment étalée pour que le recueil des urines sur 24 heures ne soit pas indispensable.

Toutes ces raisons font déjà valoir l'intérêt du dosage de l'acide vanil-mandélique : il s'y ajoute une facilité de la technique de dosage.

Résumons la méthode utilisée par M. le Professeur Crastes de Paulet, *à l'Institut de Biologie de la Faculté de Médecine de Montpellier :*

Les urines de 24 heures étant recueillies, sans aucune précaution de régime préalable, dans un bocal contenant un mélange de toluène et d'acide chlohydrique à 10 %, un échantillon de ces urines est adressé au laboratoire où sont réalisées les trois opérations suivantes :

1) *Chromatographie de partage sur papier* à une dimension, dans le mélange Butanol acétique - eau qui permet la séparation de l'acide vanil-mandélique des autres acides phénoliques.

2) *Révélation par colorimétrie de l'acide vanil-mandélique* à l'aide de la paranitro-aniline diazotée. L'acide vanil-mandélique révélé se présente sur les bandes de papier sous forme de taches plus ou moins circulaires de couleur violette ou lilas, se trouvant sur les chromatographes à proximité des méta-catécholamines qui donnent des taches de couleur rose avec des Rf de 0,70 pour l'acide vanil-mandélique, 0,50 pour la méta-adrénaline et 0,44 pour la méta-noradrénaline.

3) *Dosage de l'acide vanil-mandélique*, après élution des taches par le méthanol, par comparaison de la densité optique de la solution, qui varie en fonction de

la concentration, à des échantillons étalonnés d'acide vanil-mandélique. L'appréciation quantitative est valable pour les quantités d'acide vanil-mandélique supérieures à 2 gammas ; la sensibilité de la méthode est de 0,5 gamma.

Avec cette méthode le taux moyen d'excrétion physiologique est égal à 2,5 mg par 24 heures. Les valeurs maximales se situent entre 4 et 6 mg par 24 h suivant les auteurs. La valeur de 6 mg par 24 heures est retenue comme limite supérieure de la normale.

En rapportant la quantité d'acide vanil-mandélique excrétée à la créatininurie, on a les taux de 1 à 4 microgrammes par mg de créatinine. Ceci évite les causes d'erreur dans la mesure de la diurèse.

En cas de phéochromocytome l'excrétion est en général très augmentée. Mais ce taux est variable. Il peut être normal : 3 cas de la série de Crout [66] et coll., 3 cas de la série de Gitlow [9] et 1 cas de Von Studnitz [67].

A l'opposé, un taux de 528 mg par jour a été atteint par un malade de Crout [66]. La plus grande fréquence semble se situer entre 10 et 50 mg par 24 heures.

En combinant nos observations avec celles que nous a communiquées M. le Professeur P. Puech, nous avons des taux variant de 17 mg par 24 heures à 330 mg par 24 heures.

Le dosage de l'acide vanil-mandélique est parfois positif lorsque le taux des catécholamines est en défaut. En particulier, Kraupp [68] a décrit le cas d'une malade présentant une hypertension artérielle paroxystique : entre les paroxysmes le taux des catécholamines était

normal, alors que l'acide vanil-mandélique était élevé ; citons également un cas semblable de Von Studnitz [67] et 5 cas de Gitlow [9] et collaborateurs.

A l'inverse, le dosage de l'acide vanil-mandélique est en défaut dans trois cas de la série de Crout [66] où l'acide vanil-mandélique est normal et le taux des catécholamines élevé : citons également trois malades de Gitlow [9].

Ceci souligne l'avantage que l'on a à coupler les dosages : dosage des catécholamines et dosage de l'acide vanil mandélique. Le plus souvent, en cas de phéochromocytome, tous deux montrent des taux élevés.

Un taux élevé, s'il est très suspect de phéochromocytome, peut se voir dans d'autres circonstances : chez les hypertendus essentiels (Gitlow [9], Bollman [69] et coll., cinq malades de M. le Professeur P. Puech [55, 56]), occasionnellement et transitoirement : en cas d'infection sévère, de pneumopathies très dyspnéisantes, de comas, de chocs, de tumeurs avec flambée métastatique. Des taux comparables à ceux observés dans les phéochromocytomes se voient dans les sympathoblastomes (Von Studnitz [67]).

Chez les diabétiques traités, une hypoglycémie thérapeutique peut être suivie d'une élimination transitoire d'acide vanil-mandélique, comme de catécholamines.

M. le Professeur P. Puech [56] a rapporté deux cas de dystonie neuro-végétative où l'élévation de l'acide vanil-mandélique donnait un substratum biologique à l'affection.

Comme pour le dosage des catécholamines les produits qui influent sur le métabolisme de ces substances peuvent être causes d'erreur. C'est ainsi que l'administration d'inhibiteurs de la mono-amine-oxydase d'inhibiteurs de la déhydrogénase ou de certaines drogues hypotensives peuvent affecter le niveau d'excrétion urinaire de l'acide vanil-mandélique.

Par contre, aucune interférence avec la tétracycline, l'isoprotérénol, la naphtazoline, l'éphédrine, la digoxine, le phénobarbital ou la mépéridine n'a été notée, ce qui n'était pas le cas avec le dosage des catécholamines. De même, un ictère ou une élévation de l'azotémie n'ont aucune influence.

Il est bon que le patient prenne des précautions d'ordre diététique en évitant le café, les fruits et la vanille avant le recueil des urines, bien que les taches correspondantes puissent être distinguées sur le chromatographe.

L'ablation de la tumeur entraîne un retour à des chiffres normaux de l'excrétion de l'acide vanil-mandélique. Cependant ce retour est parfois plus long à se faire que le retour à la normale des catécholamines.

Le dosage de l'acide vanil-mandélique a donc considérablement modifié notre attitude ; sa supériorité sur les autres méthodes de diagnostic en fait actuellement le moyen le plus commode pour un dépistage de routine du phéochromocytome. Citons le Pr. P. Puech [56] : « Un taux d'acide vanil-mandélique normal (inférieur à 6 milligrammes par 24 heures) écarte presque sûrement le diagnostic de phéochromocytome.

« Une excrétion exagérée d'acide vanil-mandélique ne doit pas faire admettre, sans étude critique, le diagnos-

tic de tumeur sécrétant des amines pressives. Comme tout examen biologique, le dosage de l'acide vanil-mandélique doit être interprété en fonction du contexte clinique et d'examens complémentaires au premier rang desquels figure le dosage des catécholamines urinaires. »

D) LA RADIOLOGIE

Une fois le diagnostic de phéochromocytome affirmé par des tests positifs, la présence de catécholamines et d'acide vanil-mandélique en excès dans les urines, avant de confier le malade au chirurgien, il faut essayer de savoir où se localise la tumeur. Bien que les auteurs anglo-saxons préfèrent explorer chirurgicalement les sièges possibles de phéochromocytomes, les méthodes radiologiques restent très en faveur en France.

La radiographie sans préparation de l'abdomen ne permet de voir la tumeur que si celle-ci est calcifiée. C'est ce qui se passe parfois chez l'enfant.

L'urographie intraveineuse est à ce sujet déjà beaucoup plus démonstrative, pouvant montrer l'abaissement unilatéral d'un rein. Kvale [14] a trouvé de telles modifications dans un quart des cas environ.

L'aortographie a été également utilisée. Citons l'observation de Laroche, Nenna, Dubost et Guéry [19] qui découvrent un phéochromocytome par aortographie alors que le dosage des catécholamines était normal. Pour ces auteurs l'aortographie ne serait pas plus dangereuse que le rétro-pneumo-péritoine. Dubost [12], qui a utilisé le rétro-pneumo-péritoine depuis 10 ans, utilise depuis un an l'aortographie : cette technique aurait sur le rétro-pneumo-péritoine l'avantage de renseigner sur les connexions vasculaires de la tumeur.

En fait, l'examen radiologique qui fournit le plus souvent l'image de la tumeur est le *rétro-pneumo-péritoine*. Combiné à des tomographies et à l'opacification rénale par voie veineuse. Très peu en faveur auprès des auteurs anglo-saxons, qui la jugent trop dangereuse, cette méthode a été introduite en France par DE GENNES et MAY [52, 53]. En fait, le seul incident est la survenue d'une poussée d'hypertension paroxystique lors de l'insufflation d'air présacrée. Cet incident peut être rapidement jugulé si l'on a à portée de la main une seringue de phentolamine. Il a en outre l'avantage de confirmer le diagnostic.

Le dosage étagé des catécholamines :

Nombre d'auteurs, et en particulier FAIVRE et collaborateurs [70] en France, ainsi que LATOUR et PUECH [10], ont utilisé le dosage étagé des catécholamines, Cette méthode semble donner des résultats encourageants. Elle peut être supérieure au rétro-pneumo-péritoine lorsque la tumeur ne se trouve pas dans l'abdomen.

E) TOPOGRAPHIE

En effet, les méthodes radiologiques que nous avons décrites ne sont valables que si la tumeur se trouve dans l'abdomen. C'est le cas le plus fréquent. Mais on a pu observer des phéochromocytomes un peu partout, surtout au cours des dernières années, depuis que les méthodes de diagnostic ont fait des progrès.

Un bref rappel embryologique nous permettra de situer les sièges d'élection de ces paragangliomes :

Les cellules du système nerveux sympathique et les cellules chromaffines tirent leur origine embryologique de la crête neurale tout comme les cellules du ganglion sympathique primordial qui migrent hors du système nerveux central pour se placer derrière l'aorte. Les chaînes sympathiques se développent à partir de ces cellules primordiales tout comme les cellules chromaffines. Chez l'embryon les cellules chromaffines ont une large distribution dans la médullo-surrénale, les ganglions sympathiques et les paraganglions, qui se trouvent le long des chaînes sympathiques, dans les organes de Zuckerkandl, qui sont des paraganglions situés le long de l'aorte abdominale avec une concentration toute particulière à l'origine de l'artère mésentérique inférieure.

Les organes de Zuckerkandl dégénèrent habituellement peu de temps après la naissance.

Il est intéressant de noter que la surrénale fœtale et les organes de Zuckerkandl contiennent de la noradrénaline, l'adrénaline n'apparaissant que quelques temps après la naissance.

Que reste-t-il de ces éléments chez le sujet adulte ?

La grande majorité des cellules chromaffines de l'adulte se trouvent dans la médullo-surrénale, bien que de petits îlots de cellules chromaffines puissent être trouvés le long de l'aorte, particulièrement dans les résidus des organes de Zuckerkandl, dans la paroi des vaisseaux sanguins et dans des organes des plus variés comme le cœur, la prostate ou l'ovaire.

Des îlots aberrants de tissu chromaffine peuvent persister chez l'adulte et être le siège du développement d'un phéochromocytome.

De nombreux cas de phéochromocytomes extra-surrénaliens ont été décrits. 15 % des phéochromocytomes abdominaux sont extra-surrénaliens. Quant aux phéochromocytomes extra-abdominaux, ils représenteraient 5 % de tous les phéochromocytomes.

Dans sa thèse sur les phéocromocytomes extra-surrénaliens, Petipas [24] rapporte trois cas de phéochromocytomes endothoraciques. Nous en avons retrouvé cinq autres cas dans la littérature.

Un cas au moins de phéochromocytome cervical a été rapporté par Cone [34].

Un phéochromocytome cérébral a été rapporté par Cahill [33].

Plusieurs cas de phéochromocytomes adjacents au pédicule rénal ont été décrits, dont deux en France.

On a décrit également plusieurs cas de phéochromocytomes situés le long de l'aorte, au niveau du corpuscule carotidien ou au niveau de l'organe de Zuckerkandl. Nous y reviendrons lors de la présentation de nos observations.

Enfin, les localisations vésicales semblent relativement fréquentes puisque Petitpas [24] en retrouve huit cas dont un en France.

Bien sûr, beaucoup d'autres localisations demeurent possibles, compte tenu des données de l'embryologie.

F) ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous terminerons cette revue générale du sujet en disant deux mots de l'anatomie pathologique.

Il s'agit en règle de tumeurs bénignes. Les phéochromocytomes malins sont au maximum de 10 % et donnent rarement lieu à une symptomatologie typique.

1. — Du point de vue macroscopique.

Ce sont en général des tumeurs de petite taille, de la grosseur d'une mandarine (1 à 10 cm). Cependant, on a pu observer de très grosses tumeurs (2 kg) et de très petites.

Ces tumeurs sont le plus souvent encapsulées. Cependant la capsule est habituellement celle de la médullo-surrénale : des fragments de corticale, jaune chamois, se trouvent sur les bords de la tumeur. La tumeur est de coloration rose ou marron. Elle est de consistance élastique et résiste un peu à la coupe. Elle est soit solide avec des travées scléreuses qui la divisent en loges, soit pseudo-kystique avec des zones hémorragiques ou nécrotiques, surtout en cas de tumeurs volumineuses.

2. — Du point de vue microscopique.

La structure est assez semblable à celle de la médullo-surrénale. Les cellules sont polyédriques ou fusiformes : certaines sont sphériques ou elliptiques. Elles sont de grande taille et ont un cytoplasme abondant. Ce cytoplasme est acidophile et contient des granulations pigmentaires. Le noyau peut être central ou excentrique : il est gros, sphérique ou ovoïde ; il est vésiculaire, avec un réseau chromatinien bien dessiné et un nucléole très souvent polychromatophile. Des cellules multinucléées peuvent se voir, mais les mitoses sont rares.

Ces tumeurs sont richement vascularisées. La réaction au bichromate de potassium met en évidence les

granulations chromaffines, ceci pas de façon absolument constante.

A côté des phéochromocytomes, tumeurs de la lignée phéochromoblastique, on distingue les tumeurs de la lignée sympathoblastique (sympathoblastomes ou neuroblastomes malins ; neurogangliomes bénins mais susceptibles de dégénérer). Ce rapprochement qui semblait uniquement fondé sur des données embryologiques semble recevoir la confirmation de données biochimiques, un taux élevé d'acide vanil-mandélique étant retrouvé dans l'un et l'autre cas (Von Studnitz [67]).

Chapitre II

OBSERVATIONS PERSONNELLES

A) ETUDE ANALYTIQUE

1. — Observation N° 1 : M^me^ C..., 34 ans.

M^me^ C..., 34 ans, entre le 21 novembre 1961 dans le service de Médecine Nord, dans un état grave :

— Son teint est terreux, les extrémités sont froides, couvertes de sueurs ; elle est dans un état d'obnubilation proche du coma.

— Le pouls est à 140, la T.A. est à 15/11, la température à 39,5.

L'auscultation du cœur décèle un bruit de galop et celles des champs pulmonaires, des râles crépitants.

Les examens complémentaires pratiqués en urgence mettent en évidence :

— Une tachycardie sinusale et des signes d'ischémie antéro-latérale à l'électrocardiogramme.

— Une leucocytose à 22 500 globules blancs dont 95 % de polynucléaires sans anémie.

— Une glycémie à 2,50 g sans glycosurie ni acétonurie.

— Une hyperazotémie à 0,60 g ‰ ; la réserve alcaline est à 20 volumes, le potassium sérique à 3,8 meq par litre.

— On pratique plusieurs hémocultures qui resteront stériles.

La malade est traitée de façon symptomatique par les tonicardiaques et les antibiotiques. L'état de collapsus se confirme dans la journée puisque la tension ne dépasse pas 10/6, elle ne reviendra que le lendemain à la normale.

Les jours suivants, la malade émerge de cet état de choc, sa température redevient normale de même que l'hémogramme et l'azotémie.

Seuls les signes suivants persistent :

— des bouffées de chaleur, des sueurs fréquentes, quelques céphalées ;

— des altérations évolutives de l'électrocardiogramme essentiellement constituées par une déviation axiale gauche, l'accentuation des signes d'ischémie antéro-latérale, un bloc de branche gauche ;

— une hyperglycémie oscillant entre 1,30 g et 1,50 g avec un chiffre maximum de 2,40 g au moment de l'épisode sudoral ;

— la T.A., maintes fois mesurée, ne dépasse jamais 15/9 et reste généralement autour de 12/8.

Tel est l'aspect clinique et l'évolution des signes présentés par cette malade, au dixième jour de l'hospitalisation.

En fait, l'étude des antécédents nous avait, dès le début, fait émettre l'hypothèse diagnostique de phéochromocytome et demander en conséquence le dosage des catécholamines.

Aucun antécédent pathologique ne peut être noté jusqu'au mois d'octobre 1961. Une grossesse avait été menée à terme quelques années auparavant.

Le début des troubles semble bien remonter au 13 novembre, soit huit jours avant l'hospitalisation : après une intervention bénigne, pratiquée sous anesthésie locale, survient dans un contexte d'asthénie et de vertiges, une précordialgie avec suffocations ; la tension est à 21 de maxima.

Les troubles digestifs, les céphalées, évoquent pour son médecin traitant une affection vésiculaire et l'amène à faire explorer radiologiquement les voies biliaires. L'ingestion du produit iodé s'accompagne de vomissements et d'une douleur thoracique avec striction xyphoïdienne, dyspnée paroxystique et une poussée hypertensive à 26/17. Cette tension retombe à 15 avant l'entrée de la malade dans le service, elle s'y maintiendra pendant 27 jours.

L'enquête biologique apporte les arguments suivants :

— Deux métabolismes de base sont pratiqués, le premier est en équilibre, le second est à : + 22 %.

— En raison de la tension artérielle normale il n'est pas pratiqué durant cette période de test à la Régitine.

— L'épreuve d'antidiurèse au Benzodioxane permet de calculer un coefficient de 1,75 (normale inférieure à 1).

— Le dosage des catécholamines effectué dans le service du Professeur DE GENNES sur les urines des premières 24 heures de l'hospitalisation, décèle 1 900 gammas par 24 heures.

Les dosage des catécholamines par la méthode du doyen HERMANN, effectué au laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Toulouse (technique du chien amyélé) se révèle nettement positif (0,6 à 0,9 gammas par centimètre cube d'urine).

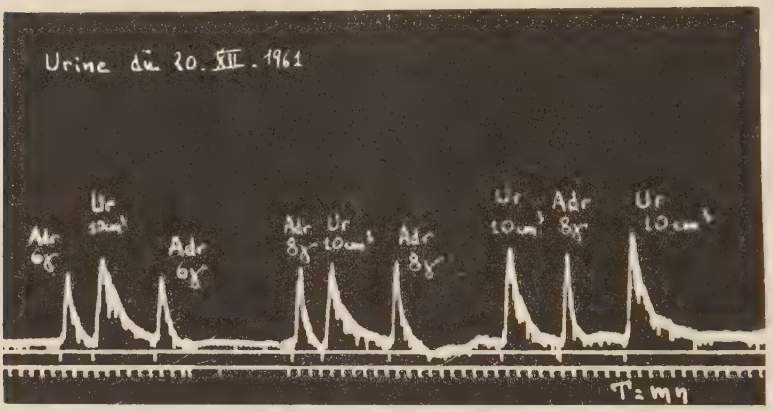

FIG. 2

M^me^ CIE... Obs. n° 1). — Dosage biologique des catécholamines très positif (technique du chien angélé) puisque la flèche hypertensive obtenue avec 10 cc d'urine est équivalente à celle obtenue avec 8 gammas d'adrénaline.

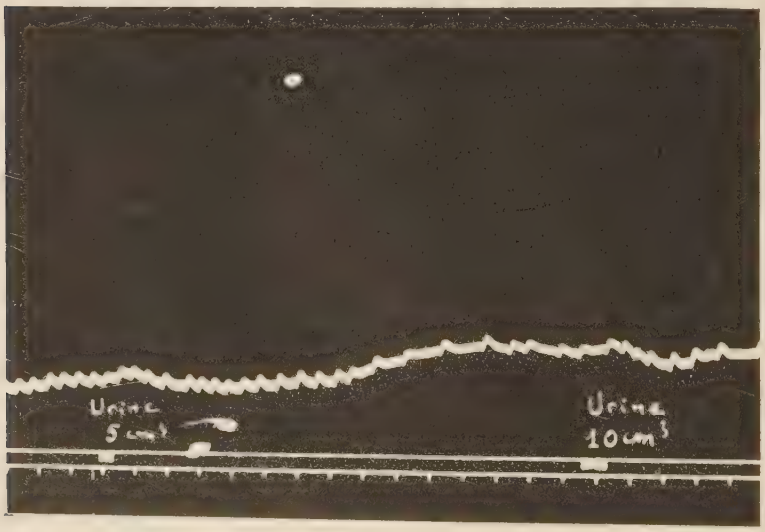

FIG. 3

M^me^ CIE... — Dosage biologique des catécholamines après ablation de la tumeur montre l'absence de celles-ci.

Le dosage de l'acide vanil-mandélique (A.V.M.) et des métanéphrines, effectué à Montpellier, dans le laboratoire de M. le Professeur Crastes de Paulet est de 53,5 mg de ces métabolites par 24 heures.

Un rétro-pneumo-péritoine est alors pratiqué. La tension artérielle monte rapidement dès le début de l'examen à 21/11 et cette poussée hypertensive sera suivie de plusieurs autres à 24/16 dans les jours à venir.

Ces poussées sont à chaque fois rapidement contrôlées par la Régitine intraveineuse qui complète en quelque sorte les explorations biologiques.

Les radiographies mettent en évidence une volumineuse tumeur arrondie de la loge surrénale droite. Sur le cliché de profil, cette tumeur coiffe le versant antérieur du pôle supérieur du rein droit et s'étend sur plusieurs centimètres sur les coupes tomographiques.

Fig. 12

Mme CIE... — **Rétropneumopéritoine.** Coupe à 5 cm : on voit la tumeur qui coiffe le pôle supérieur du rein droit.

Devant la répétition des poussées hypertensives, la malade est opérée en urgence le 26 décembre.

Intervention

(Professeur Enjalbert, Docteur Gédéon)

Sous anesthésie générale au pentothal. Curare (Flaxedil) et protoxyde d'azote ; sous respiration contrôlée au respirateur à pose réglable.

Incision transversale. Décollement de l'angle colique droit et du duodenum. La veine cave inférieure mène sur la veine rénale droite puis sur la surrénale dont le pôle supérieur contient la tumeur ovoïde très limitée (petit œuf) mais rétrocave. Ligature première de la veine surrénale sans incident.

Dès lors la dissection se poursuit pas à pas et la surrénalectomie est réalisée. Péritonisation et fermeture en trois plans sur un petit drain (contre-incision lombaire).

L'exploration de la surrénale gauche et des chaînes sympathiques ne révèle aucune anomalie.

Pendant toute l'intervention la pression artérielle est continuellement surveillée sur l'écran fluoroscopique de l'électromanomètre d'Allard-Laurens, grâce à la dénudation et au cathétérisme préalable d'une artère radiale. Une perfusion intraveineuse de 500 cc de sérum glucosé isotonique contenant 6 ampoules de régitine est installée avant le début de l'intervention et permet de contrôler toutes les poussées tensionnelles dépassant 20 de maxima.

La tension s'élève à chacun des principaux temps de l'intervention (induction de l'anesthésie, ouverture de la paroi, dissection de la tumeur ; par contre, elle baisse lors du clampage de chacun des pédicules. Lorsque la

tumeur est extirpée, la tension artérielle tombe à 5 de maxima mais ne nécessitera l'administration de L-noradrénaline que pendant trois heures.

Les suites opératoires sont simples, la tension étant aisément maintenue par l'administration de cortisone à doses dégressives et de néosynéphrine.

L'examen anatomo-pathologique montre une tumeur de 37 g, développée aux dépens de la surrénale droite. A la coupe elle apparaît constituée par un tissu

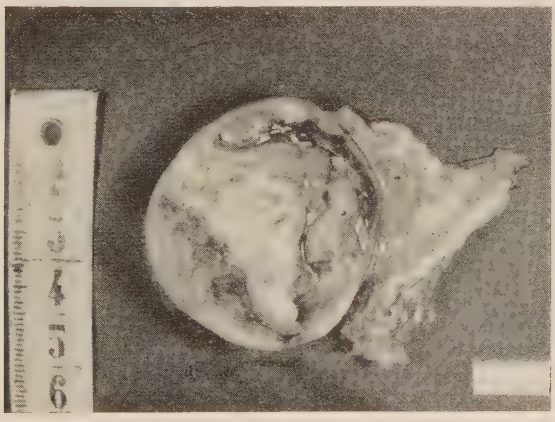

Fig. 4

M^me^ CIE... — Photographie de la pièce opératoire : tumeur de 37 g. Débris de la cortico-surrénale.

gris rosé, très friable. L'examen microscopique permet de reconnaître une phéochromocytome sans aucun signe de malignité.

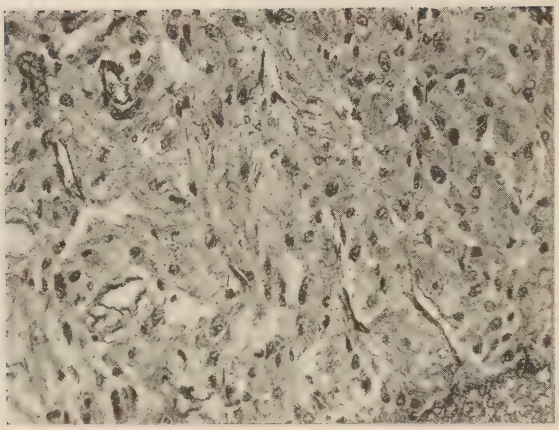

Fig. 5

M^me^ CIE... — La coupe histologique de la tumeur montre ses caractères endocriniens.

Après l'intervention, l'évolution clinique est très favorable : l'état général se transforme, tous les signes cliniques disparaissent, en particulier les sueurs.

La glycémie revient immédiatement et définitivement à la normale. Le dosage des catécholamines dans les urines montre l'absence de celles-ci. L'élimination de l'acide vanil-mandélique urinaire est à moins de 5 mg par 24 heures.

Cette malade est suivie régulièrement et il semble que sa guérison soit définitive.

Résumé

La première observation que nous avons présentée concerne une jeune femme de 34 ans : M^me^ C... entre dans le service de cardio-néphrologie de M. le Professeur Mériel dans un état de choc, avec hyperthermie, présentant un tableau d'insuffisance cardiaque avec altérations notables de l'E.C.G.

La survenue d'une poussée tensionnelle à l'occasion d'une petite intervention sous anesthésie locale, avait fait évoquer le diagnostic de phéochromocytome et fait demander des dosages biologiques.

Ceux-ci, aussi bien pour les catécholamines par diverses méthodes que pour l'acide vanil-mandélique, montrèrent des taux très pathologiques.

Un test au benzodioxane est à la limite de la normale.

Le rétro-pneumo-péritoine déclenche une poussée paroxystique suivie de plusieurs autres les jours suivants ; il montre la tumeur qui coiffe la surrénale droite.

L'ablation de la tumeur est suivie d'une guérison totale.

2. — Observation N° 2 : M^lle R..., 16 ans.

M^lle R..., âgée de 16 ans, entre dans le service de M. le Professeur Planques, d'urgence, le 30 mars 1962. Elle présente un état d'obnubilation accompagné de céphalées et de vomissements. La tension artérielle est à 30-20. Cet état s'est installé depuis deux ou trois jours.

Dans les antécédents de cette malade on ne relève rien de particulier jusqu'au mois d'août 1961. A cette époque elle consulte un cardiologue pour une asthénie, des palpitations et des sueurs qu'elle avait remarquées depuis deux ou trois ans. C'est alors que l'on découvre une tension artérielle à 19/12. L'hypothèse d'une coarctation de l'aorte est tout d'abord éliminée devant des pouls et des oscillations convenables aux deux membres inférieurs. On note un éréthisme cardiaque et un

souffle systolique endapexien non irradié. Un bilan rénal est demandé mais il n'est pratiqué, la famille refusant de faire hospitaliser la jeune fille. En attendant un traitement symptomatique est institué (procalmadiol, serpasil).

Aucun fait nouveau ne survient jusqu'à l'épisode extrêmement brutal qui nécessite l'hospitalisation d'urgence.

A l'entrée dans le service de M. le Professeur Planques, la malade est pâle, couverte de sueurs ; elle est obnubilée et accuse de violentes céphalées et un état nauséeux qui s'accompagne de quelques vomissements.

L'examen cardio-vasculaire révèle une tension artérielle à 30/20, un pouls à 140. Les pouls pédieux et tibiaux postérieurs passent bien. L'auscultation cardiaque met en évidence, outre un éréthisme très notable, un éclat du deuxième bruit et un souffle systolique endapexien sans irradiation. Les chiffres tensionnels des membres inférieurs sont comparables à ceux des membres supérieurs. L'électrocardiogramme objective une hypertrophie du ventricule gauche.

L'examen du fond d'œil montre un œdème généralisé de la rétine qui est luisante, dans son ensemble comme « recouverte de papier cellophane ». Les artères sont spasmées, il y a des exsudats et des hémorragies à la périphérie qui sont probablement anciens. La tension artérielle rétinienne est à 80. Un test à la Régitine est très positif : chute de la tension de 25/15 à 17/9 en trente secondes.

Le bilan biologique est le suivant :

— Glycémies : 0,80 g, 1 g, 1,25 g.

— Pas d'albuminurie.

— Azotémie : 0,70 g ‰.

— Culot normal.

— P.S.P. : 30 % - 20 %.

— Clearance de l'urée : 62 %.

— Bilan électrolytique : Na : 132 meq ;
K : 3,2 meq.

— Métabolisme basal : — 2 %.

— Dosage des catécholamines par méthode biologique (Professeur Montastruc) : négatif.

Un traitement d'urgence est entrepris pour lutter contre l'œdème cérébral et faire baisser la tension artérielle : sérum hypertonique, petite saignée, sédatifs, hypotenseurs. En quelques jours la tension est ramenée à 17 11. Mais, sur le plan ophtalmologique, alors que la tension artérielle était revenue à des chiffres raisonnables, une amaurose quasi-complète de l'œil droit s'installe brusquement. Elle correspond à un exsudat sous la macula que l'on peut observer au fond d'œil.

Le 14 avril, la malade entre dans le service de Médecine Nord. La poussée paroxystique est terminée. Les signes d'auscultation cardiaque persistent ; l'E.C.G. objective une petite dénivellation du segment ST.

L'hypothèse de phéochromocytome est prépondérante. Toute thérapeutique est interrompue de manière à pouvoir pratiquer des tests dans de bonnes conditions.

Un nouveau bilan permet d'éliminer tout d'abord une cause rénale :

— Urée sanguine : 0,40 g ‰.

— Dans les urines :

Albumine : 0,25 g ‰ ;

Urée : 14 g ‰.

— Clearance uréique : 56 cc/minute.

— P.S.P. :

15 mn : 15 % ;

70 mn : 50 %.

La glycémie est à 1,40 g ; le métabolisme de base est à + 2 %.

Les tests :

1) Un test d'antidiurèse au Benzodioxane est nettement positif : la miction qui suit l'injection du produit est dix fois moindre que celle qui précède.

2) Un test à la Régitine est à nouveau positif. On observe une chute de la tension artérielle de 25/15 à 17/9 en une minute trente secondes (cf. fig. 1). Le précédent test était critiquable du fait que la malade recevait des sédatifs.

Le dosage de l'acide vanil-mandélique montre un taux très augmenté : 73 mg par 24 heures.

Après l'aspect clinique évocateur, les tests franchement positifs, ce taux d'acide vanil-mandélique très pathologique venait consolider le diagnostic. Il restait à localiser la tumeur.

L'urographie intraveineuse, pratiquée le 16 avril, montrait une bonne imprégnation des deux reins, mais l'uretère droit est dévié et décrit une boucle à sommet externe au niveau de L4. On ne voit pas d'abaissement d'un des deux reins.

Fig. 6

M^lle RIG... — **Urographie intraveineuse.** L'uretère droit est dévié par la tumeur.

Le rétro-pneumo-péritoine permet d'objectiver l'image tumorale. Elle siège au niveau de la fourche de l'aorte et elle est visible sur les coupes sagittales et sur les coupes frontales. Elle est de la taille d'une petite mandarine.

Fig. 7
Mlle RIG... — **Rétropneumopéritoine.** Le cliché de profil montre l'image tumorale sous le rein droit, en avant de la colonne vertébrale.

Il est intéressant de noter que deux tentatives précédentes de rétro-pneumo-péritoine avaient échoué du fait de la concavité du sacrum. Lors de ces tentatives un paroxysme s'était produit, rapidement jugulé par une injection de Régitine.

Le 5 mai la malade est confiée aux chirurgiens.

Intervention

(Professeur Enjalbert, Docteur Gédéon)

Sous anesthésie générale avec phénobarbital (1,60 g) et Flaxedil (160 mg), chlorhydrate de péthidine (100 mg), prométhazine (50 mg).

Grande cœliotomie du pubis au milieu de la région épigastrique. La tumeur correspond bien aux images radiologiques : elle est assez molle et superficielle, très développée. Elle est du volume d'une grosse mandarine et de structure plurinodulaire ; elle siège exactement devant les gros vaisseaux, au-dessus de leur fourche. Elle présente un prolongement droit qui contourne le flanc droit de la veine cave inférieure et dévie l'uretère droit comme on le voyait sur les urographies. La tumeur est très adhérente à la face antérieure des gros vaisseaux. L'adhérence aortique est finalement clivée, mais l'adhérence cave est infranchissable. La libération se fait par voie sous-capsulaire. L'isolement de l'uretère se fait sans difficulté.

L'exploration des loges surrénaliennes et des chaînes sympathiques ne révèle aucune néoformation.

L'intervention s'est déroulée dans de bonnes conditions. Une perfusion de Régitine (3 ampoules dans 500 cc de sérum glucosé isotonique) avait été mise en place au début de l'intervention et permettait de contrôler toute poussée tensionnelle supérieure à 20 de maxima. Pendant toute l'intervention, la tension est surveillée sur l'écran fluoroscopique de l'électromanomètre d'Allard-Laurens. La figure n° 8 montre l'évolution de la tension artérielle durant l'intervention : au moment de l'arrivée en salle d'opération la tension monte à 30/11 ; une

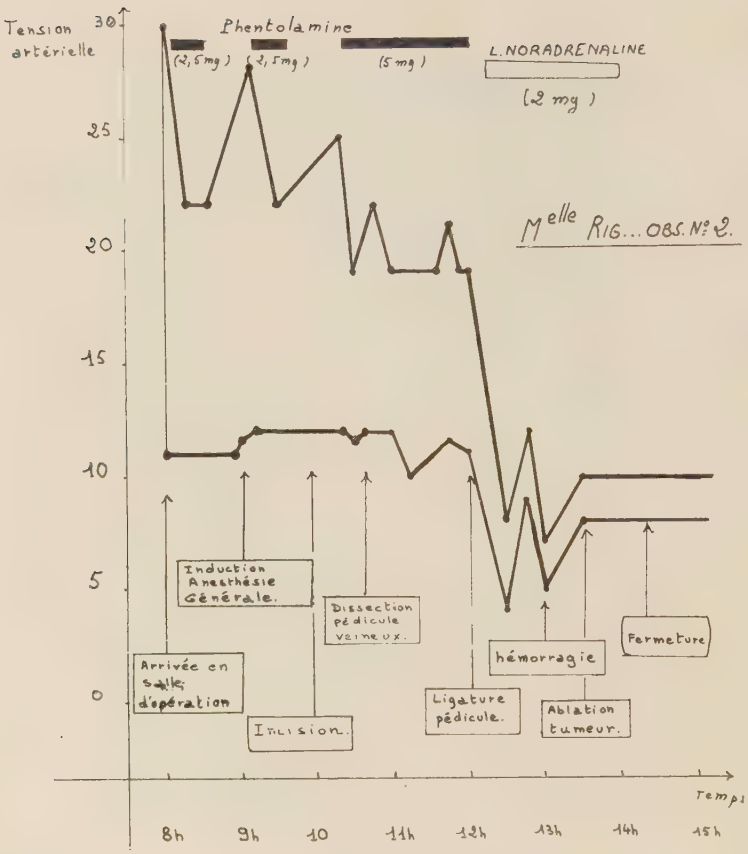

FIG. 8

M^lle RIG... — **Courbe de la tension artérielle peropératoire.**

demi-ampoule de Régitine (phentolamine) la ramène à 22/11 ; elle s'élève à nouveau à 28/12 au moment de l'induction de l'anesthésie ; une demi-ampoule de Régitine la ramène à nouveau à 19/11. De même l'incision et la dissection de la tumeur entraînent une petite élévation de la tension réduite par une ampoule de Régitine. On voit également que la ligature du pédicule fut suivie

d'une chute de la tension à 8/4, nécessitant une perfusion de L-nor-adrénaline. Cette perfusion a été arrêtée au bout d'une heure vingt, au moment où la tension se trouve stabilisée à 10/8 ; la dose totale a été de 2 mg.

Il n'a pas été nécessaire pendant les suites opératoires immédiates d'utiliser les vaso-presseurs et les corticoïdes, car la tension s'est maintenue à un niveau très convenable.

Ces suites opératoires immédiates sont bonnes, en particulier les phénomènes sudoraux ont complètement disparu.

L'examen anatomo-pathologique montre une tumeur de 40 g. C'est une masse ellipsoïde de 6-5-5 cm. La surface est formée par une capsule peu épaisse, assez irrégulière, recouverte de très nombreux pédicules vasculaires. A la coupe, la tumeur apparaît pleine ; elle présente une partie centrale à peu près ronde, d'aspect blanc nacré, de 15 mm de diamètre. Autour de cette partie fibreuse se dispose un tissu rougeâtre assez compact au sein duquel sont ébauchés des cordons plus ou moins larges disposés radiairement.

L'examen microscopique montre qu'il s'agit bien d'un phéochromocytome. La tumeur est constituée par un tissu épithélial glandulaire, d'architecture endocrinienne. Les cellules se groupent en amas arrondis, compacts, ou en travées, épaisses, bordées tantôt par des capillaires, tantôt par des cloisons conjonctives lobulantes. La tumeur présente fréquemment une disposition alvéolaire ; les cellules ont des noyaux sphériques ou ovoïdes à chromatine poussiéreuse. Les cytoplasmes sont faiblement acidophiles, granuleux, parfois vacuolisés. On observe des dépôts pigmentaires dans quelques cellules.

Les réactions au Chrome, donnant un dérivé insoluble de l'adrénaline sont positives dans certaines plages, négatives dans d'autres.

Les cloisons conjonctives les plus épaisses contiennent de grosses veines ; le centre de la tumeur forme une sorte de hile fibreux contenant de nombreux filets nerveux amyéliniques, mais pas de cellules ganglionnaires. Il n'y a aucun signe histologique de malignité.

La malade quitte le service le 26 mai, en excellent état général. Sa tension est à 12/8. L'électrocardiogramme montre toujours des altérations du segment ST. Un test à l'histamine a été négatif. Un nouveau dosage de l'acide vanil-mandélique montre un taux normal inférieur à 5 mg par 24 heures. Le fond d'œil examiné le 23 mai s'avère normal.

Elle est revue en consultation le 26 juin et on trouve à nouveau une tension à 19/12 qui la fait de nouveau hospitaliser. Dans le service la tension ne dépasse pas 14/9 ; un test à l'histamine est négatif ; le taux d'acide vanil-mandélique est tout à fait normal.

On peut donc affirmer que cette nouvelle poussée tensionnelle est purement neurotonique.

Par ailleurs, un nouvel électrocardiogramme est cette fois-ci tout à fait normal.

Nous avons revu tout récemment cette malade. Sa guérison semble définitive. Elle mène une vie tout à fait normale. Les phénomènes sudoraux ont totalement disparu ; la tension artérielle est à 13/8 ; l'examen du fond d'œil ne montre pas d'altération. Un test à l'histamine est négatif.

L'acide vanil-mandélique est à un taux normal.

L'électrocardiogramme ne montre aucune altération, le fond d'œil non plus.

Résumé

La seconde observation que nous avons présentée concerne une jeune fille de 16 ans qui se présente comme ayant une hypertension maligne avec altération notable du fond d'œil et retentissement cardiaque important.

On devait penser au phéochromocytome devant :

— la présence de sueurs abondantes,

— la survenue sur le fond d'hypertension permanente d'une poussée paroxystique extrêmement notable,

— l'absence de signes de coarctation aortique et la négativité du bilan rénal.

Le diagnostic devait être confirmé par :

— un test à la Régitine et un test d'antidiurèse au Benzodioxane tous deux très positifs,

— un dosage d'acide vanil-mandélique montrant un taux très pathologique.

L'urographie intraveineuse et le rétro-pneumo-péritoine permettaient de localiser la tumeur au niveau de la bifurcation aortique.

L'ablation de la tumeur fut suivie d'un retour à la normale des chiffres tensionnels et de la disparition des signes pathologiques, en particulier des phénomènes sudoraux. Cette guérison dure toujours à l'heure actuelle.

3. — Observation N° 3 : M^me^ P..., 34 ans.

M^me^ P... entre dans le service de Médecine Nord, le 26 avril 1963. Elle a présenté début avril un avortement spontané à quatre mois avec hématome rétro-placentaire.

Cet accident est survenu dans un contexte d'élévation tensionnelle à 23 de maxima accompagnée de céphalées très vives et de sueurs abondantes. Des douleurs hypogastriques et des hémorragies génitales sont survenues. Un curetage a été alors pratiqué ; il a été suivi d'un épisode d'oligo-anurie qui a régressé.

Ce n'est pas la première fois que M^me^ P... présente pareil accident. L'étude de ses antécédents nous apprend qu'après une grossesse normale en 1951, elle a présenté trois avortements spontanés entre 1960 et 1963. A chaque fois le tableau était le même : une élévation importante de la tension artérielle, des céphalées très vives, des sueurs abondantes. Les deux derniers avortements se sont accompagnés d'un hématome rétroplacentaire et le troisième d'une protéinurie à 3 g.

Outre ces avortements à répétition, on note dans les antécédents de M^me^ P... une poliomyélite à l'âge de 16 ans qui avait intéressé la jambe gauche et avait une prédominance distale. Il en reste quelques séquelles (érythème induré de Bazin, avec ulcérations et acrocyanose).

La notion d'hypertension et de phénomènes sudoraux et céphalalgiques paroxystiques date de 1957. En effet, lors de la première grossesse, en 1951, la tension était normale. En 1957, à la suite d'un épisode infectieux urinaire rapidement résolutif, se produit un amaigrissement important : 6 kg en un mois et demi. Puis apparaissent les premiers malaises faits de sueurs abondantes, sans température, de céphalées, accompagnant une tension élevée à 21 de maxima qui est découverte pour la première fois.

Ces phénomènes paroxystiques vont persister jusqu'à l'hospitalisation. Ils s'accompagnent toujours de sueurs abondantes, de céphalée et d'une sensation de refroidissement des mains et des pieds. La tension artérielle est élevée, lors des paroxysmes, à des chiffres variant entre 21 et 23 pour la maxima. En dehors des poussées la tension est à 15/11.

Ces poussées ont lieu tous les deux ou trois jours et durent une dizaine d'heures. Elles sont très évocatrices d'un phéochromocytome.

A l'entrée dans le service l'état général est satisfaisant :

— La tension est à 17/11.

— Le pouls à 90.

— L'électrocardiogramme montre un axe à — 30°.

— L'examen du fond d'œil montre des artères filiformes, spasmées, mais non sinueuses ; un très léger œdème péripapillaire ; il n'y a ni exsudats, ni hémorragies.

Au cours de l'hospitalisation, la tension va osciller entre 15/11 et 21/12. Plusieurs poussées paroxystiques se produiront, avec sueurs et céphalées :

— Le 6 mai avec 19/13.

— Les 16 et 17 mai avec 21/12. On note à ce moment que l'orthostatisme ramène ces chiffres à 17/9.

Les résultats des examens biologiques montrent tout d'abord une nette augmentation des combustions tissulaires comme l'attestent :

— Un métabolisme de base à + 70 %.

— Une glycémie à 1,17 g avec une courbe d'hyperglycémie provoquée très nettement en faveur d'un état prédiabétique.

Un test à la Régitine est très positif puisque la tension passe de 21/12 à 12/6 avec deux ampoules de Régitine intraveineuse en trente secondes puis à 7/5 au bout de 11 minutes.

Le dosage des catécholamines pratiqué par une méthode fluorimétrique dans le laboratoire de Biochimie de la Faculté de Médecine de Toulouse montre à quatre reprises des taux élevés, surtout les trois derniers qui affirment à coup sûr un phéochromocytome :

— 780 gammas pour 1 000 ;
— 1 440 gammas pour 1 000 :
— 1 420 gammas pour 1 000 ;
— 7 700 gammas pour 1 000.

Le dosage des métabolites des catécholamines dans les urines (effectué dans le laboratoire du Professeur Craste de Paulet, à Montpellier) montre également un taux très augmenté : 75 mg par 24 heures d'acide vanil-mandélique et 2 mg de métanéphrines.

Venant confirmer le diagnostic, un traitement d'épreuve par l'« aldomet » (alpha-méthyl-dopa) est institué. L'alpha-méthyl-dopa freine par un mécanisme compétitif l'anabolisme des catécholamines et par voie de conséquence l'excrétion urinaire de leur principal métabolite, l'acide vanil-mandélique diminue.

Le traitement fut entrepris le 22 mai, alors que la tension était à 15/10 : 2 comprimés le premier jour, puis 4 le lendemain, 6 le troisème jour et les deux jours suivants.

Pendant tout le temps que dure le traitement la tension resta à 16/10 ; en orthostatisme elle passait à 12 8.

Dès que l'aldomet fut arrêté, le 27 mai. la tension remonta à 25 14 ; en position debout les chiffres étaient ramenés à 14/9.

Fig. 8 *bis*

M^me^ POU... — **Rétropneumopéritoine** permet de visualiser les deux tumeurs.

Le taux d'excrétion de l'acide vanil-mandélique passait de 75 mg par 24 heures avant l'administration du produit à 14 mg par 24 heures après aldomet.

L'urographie intraveineuse pratiquée le 1er mai montre un abaissement du rein gauche qui fait pencher pour une localisation à la loge surrénalienne gauche de la tumeur. En fait le rétro-pneumo-péritoine montra la présence de deux tumeurs : à gauche, une masse arrondie coiffe la surrénale tandis qu'à droite une masse semblable coiffe la surrénale droite et elle est surtout visible sur les coupes à 5 cm et 7 cm.

La malade est transférée en chirurgie le 5 juin. Il est décidé que l'intervention aurait lieu en un seul temps pour les deux tumeurs. L'intervention est précédée de l'injection de 200 mg de cortisone intramusculaire, la veille de l'opération, et de 100 mg immédiatement avant l'intervention.

Une triple perfusion : Régitine, Hydrocortisone et Néosynéphrine (éventuellement renforcée de L-noradrénaline) est prête à être utilisée, tandis que la tension artérielle est continuellement enregistrée par l'électromanomètre d'Allard-Laurens après cathétérisme d'une artère radiale.

En plus, dans un but prophylactique, contre une éventuelle insuffisance rénale aiguë postopératoire, nous avons mis en place une perfusion de Mannitol à 10 % (500 ml), débutant avec l'induction anesthésique et finissant avec la fin de l'intervention.

L'intervention a lieu le 14 juin 1963 (D^r Gédéon).

Sous anesthésie générale [penthotal, flaxedil (160 mg), Viadril (1 g)] et respiration contrôlée par le respirateur à pause réglable.

Grande cœliotomie xypho-pubienne avec section de la xyphoïde. L'exploration à travers le péritoine postérieur retrouve deux tumeurs supra-rénales à droite et à gauche. Les deux tumeurs sont enlevées successivement : la droite d'abord par voie inter-hépato-duodénale, la gauche par voie transmésocolique. Elles sont toutes deux du volume d'une mandarine.

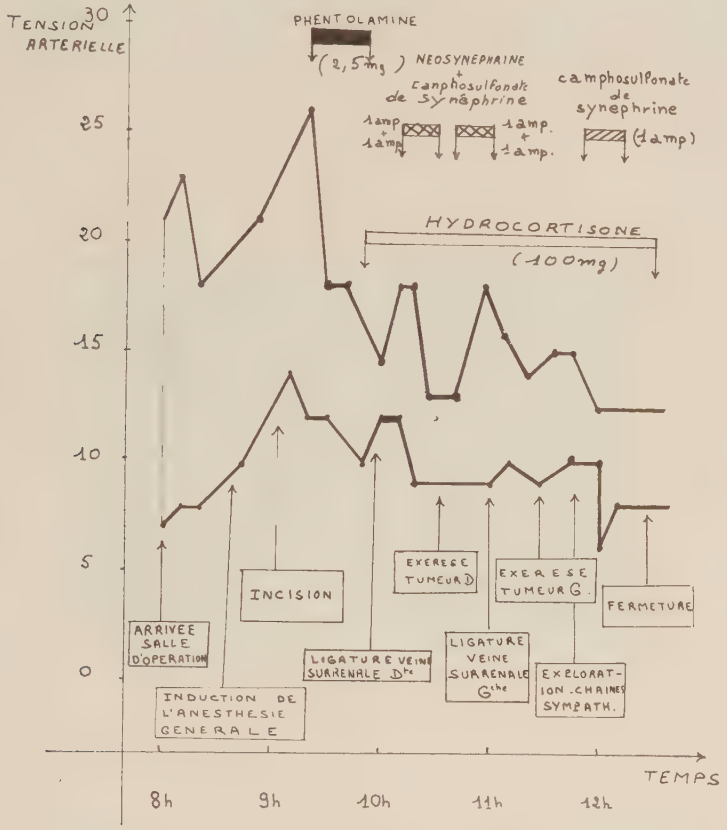

FIG. 10

Mme POU... — Courbe de la tension artérielle durant l'intervention.

La tension, continuellement enregistrée sur l'écran fluoroscopique du manomètre d'Allard-Laurens, s'élève à chacun des principaux temps de l'intervention : induction de l'anesthésie (23/8), incision (27/14) ; nécessitant l'emploi de Régitine en perfusion (2,5 mg). Par contre, la tension baisse au moment de la ligature du pédicule (9/7) et de l'ablation de la tumeur, nécessitant une perfusion d'angiocardol et de Néosynéphrine en plus de l'hydrocortisone ; en fin d'intervention la tension est à 13/8. Tout ceci est relaté figure 10.

L'anatomie pathologique montre deux tumeurs sensiblement de même poids : 67 g à droite et 67,50 g à gauche.

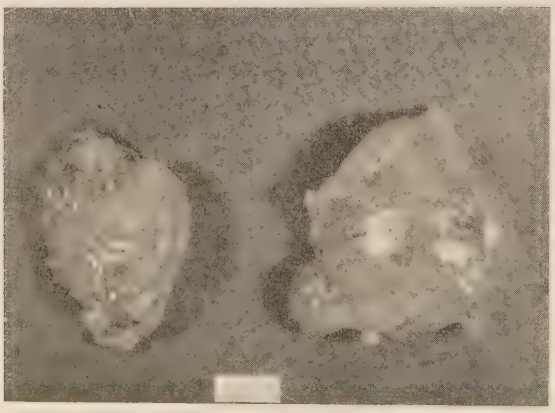

Fig. 9

M^me^ POU... — **Photographie des pièces opératoires** : Deux tumeurs de même volume.

Des deux côtés la tumeur forme une masse encapsulée de couleur rouge sombre, de consistance molle. A la coupe, le tissu comprend une partie centrale plus

fibreuse, rosée. A la périphérie des masses sont disposés, les reliquats de la corticosurrénale de couleur jaune chamois.

Les deux tumeurs sont composées par des îlots de phéochromocytes entourés par des cloisons réduites le plus souvent à leurs éléments capillaires. Les cellules sont mal limitées, pseudo-syncytiales ; leurs cytoplasmes sont filamenteux, vacuolaires ou pigmentés. Les noyaux sont de taille, de forme et de chromaticité variable ; ils ne présentent aucune mitose. Leurs remaniements tumoraux sont dus le plus souvent à une forte infiltration œdémateuse, qui dissocie les groupes épithéliaux, parfois à des flaques hémorragiques.

Une étude histochimique de la tumeur a été pratiquée par M. le Docteur Guilhem au laboratoire d'histologie de la Faculté de Médecine de Toulouse. Les fragments ont été fixés dans une solution de sels de chrome, dans du Duboscq Brazzil et dans du formol à 10 % en vue de la recherche de la fluorescence.

Les réactions histochimiques suivantes ont été effectuées sur la tumeur droite et la gauche en même temps.

1) Procédé de Hillarp et Hokfelt [88] :

Fixation 48 heures dans la solution suivante :

Bichromate de potassium à 5 % : 100 cc ;
Chromate de Potassium à 5 % : 10 cc ;
pH à 5,6.

Puis, traitement des pièces 24 heures au formol à 10 % ; inclusion à la paraffine rapide.

La plus grande partie des cellules tumorales montre une coloration cytoplasmique plus ou moins diffuse

en jaune brun, correspondant à de la Nor-adrénaline ; quelques cellules isolées ont des granules nettement bruns et renferment de l'adrénaline.

2) Méthode de giemsa d'après Sevki [89] :

Fixation par les sels de chrome et coupe à la paraffine ; coloration par une solution de giemsa à 1 % pendant 24 heures : cette coloration met en évidence des grains d'adrénochrome vert jaune. Les micrograins se répartissent le plus souvent de façon diffuse.

3) Procédé de Wiesel [91] :

— Fixation au bichromate ; inclusion à la paraffine ; coloration au bleu de toluidine à 1 %.

Les granules sont colorés en vert ; les cellules tumorales ont une teinte diffuse.

4) Etude de la fluorescence selon Erænkœ [90] :

— Coupe à congélation ;

— Fixation rapide ;

— Immersion durant 4 heures.

On observe une fluorescence jaune vert dans de nombreuses cellules ;il n'y a pas de grains idividualisés ; il s'agit de Nor-adrénaline le plus souvent.

	Adrénaline	*Nor-adrénaline*
Hillarp et Hokflet	+	+ + +
Fluorescence	o	+ + +

Cellules chromaffines, c'est-à-dire renfermant des grains d'adrénochrome :

	Coloration diffuse du cytoplasme	*Granules individualisés colorables*
Giemsa	+ + + +	+
Wiesel	+ + +	+

Discussion

La réaction chromaffine repose sur l'oxydation d'un diphénol, avec cyclisation et aboutit à la formaton d'un pigment brunâtre ou d'une coloration plus ou moins diffuse d ucytoplasme. Selon Hillarp et Hokfelt [88] la différence entre l'adrénaline et la Noradrénaline est réalisable par réaction à l'iodate de potassium à pH 5,4. Nous n'avons pas utilisé ce dernier procédé pour des raisons de commodité.

La distinction entre ces deux composés a été effectuée par le procédé de la fluorescence puisque selon Eränge [90], seule la Nor-adrénaline présente une coloration jaune verdâtre en lumière ultra-violette.

En outre, la réaction à l'iodate n'est pas spécifique de la Nor-adrénaline car la sérotonine et la dioxyphényl alanine se colorent également en jaune brun.

Une étude conjointe mettant en jeu des réactions d'identification des lipo fuschinés permet de visualiser quelques granules localisés dans de rares cellules incluses dans la tumeur.

La majorité des granulations, de volume variable, le plus souvent à la limite de la visibilité au microscope optique correspondent pour la plus grande part à de la Nor-adrénaline et d'une façon quantitativement moins importante à de l'adrénaline.

Le dosage des catécholamines dans les tumeurs, pratiqué dans le laboratoire de Biochimie de la Faculté de Médecine de Toulouse, montre :

— à droite : 26,80 g ;

— à gauche : 6,60 g.

Des dosages de l'acide vanil-mandélique sur les urines per-opératoires montrent :

1) Avant l'ablation de la tumeur droite :

— A.V.M. : 3 gammas/cc, soit pour la diurèse (700 cc) : 2,10 mg.

— Métanéphrines : indosable.

2) Entre l'ablation de la première et de la seconde tumeur :

— A.V.M. et métanéphrines indosables.

3) Après l'intervention :

— A.V.M. : 1 gamma par cc, soit 0,97 mg pour la diurèse.

On trouve sur le chromatogramme des taches correspondant à la Néosynéphrine qui se distinguent des précédentes.

Les suites opératoires

Dans la journée de l'intervention la malade reçoit 200 mg d'hydrocortisone, trois ampoules de Néosynéphrine et trois ampoules d'Angiocardol ; la tension se maintient à 12/6.

Le traitement corticoïde est poursuivi :

Date	*Hydrocortisone I.V.*	*Cortisone I.M.*	*Delta Cortisone per os*
15 juin	300 mg		
16 »	225 »	+ 100 mg	
17 »		250 »	
18 »		150 »	
19 »		150 »	
20 »		100 »	
21 »		100 »	+ 50 mg
22 »			45 »
23 »			40 »
24 »			35 »

La tension est alors remontée à 15/9.

La malade est transférée dans le département d'endocrinologie du service de M. le Professeur Mériel dans le but d'établir le traitement substitutif qui sera nécessaire après la surrénalectomie bilatérale. La tension est à 11 6 à l'entrée dans le service. Aux 35 mg de cortancyl on substitue : 10 mg associés à 40 mg d'hyrdocortisone. Puis, le lendemain, on passe à 50 mg d'hydrocortisone en arrêtant le cortancyl, puis on baisse de 10 mg tous les jours pour arriver à cesser toute thérapeutique corticoïde. La tension est alors à 12/8 et elle est stable.

Le taux des 17 cétostéroïdes urinaires est de 6,1 mg par 24 heures et 6,2 mg ; celui des 17 hydroxystéroïdes est à 3 mg par 24 heures et 4,4 mg par 24 heures.

La glycémie est alors de 0,80 g ‰.

Le métabolisme de base est de + 11 %.

Du point de vue clinique l'état général est très satisfaisant, en particulier il n'y a plus de phénomènes sudoraux.

Le dosage des catécholamines dans les urines, pratiqué dans le laboratoire du Professeur Valdiguié, montre un taux de 210 gammas pour 1 000, soit 335 gammas par 24 heures, c'est-à-dire un taux normal.

Le dosage de l'acide vanil-mandélique montre un taux normal, inférieur à 5 mg par 24 heures.

La malade sort du service le 13 juillet.

Dans les jours qui suivent sa sortie de l'hôpital, s'installe une insuffisance surrénale avec adynamie, teint bronzé, frilosité. Au point de vue tensionnel, après un épisode extrêmement fugace à 18 de maxima, la tension reste à des chiffres bas. Le traitement substitutif est repris par son médecin traitant : hydrocortisone (10 mg/j).

La malade est revue en consultation le 14 octobre par M. le Professeur DENARD : elle présente un teint bronzé très caractéristique. Sa tension est de 11/8. L'examen cardio-vasculaire ne décèle rien de pathologique.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

Electrocardiogramme : normal.

Télécœur : silhouette cardiaque normale.

L'examen du fond d'œil montre qu'il persiste un signe du croisement.

Le bilan électrolytique est le suivant :

— Sang : Cl : 3,70 g/l = 104 meq, Na : 142 meq, bicarbonates : 55 vol., K : 5,1 meq :

— Urines : Na : 156 meq/l, K : 81 meq/l.

Les 17 cétostéroïdes sont à 2,2 et 2,3 mg par 24 h.

Les 17 hydroxystéroïdes sont à 4 et 4,2 mg par 24 h.

Un test à l'histamine est négatif ; deux dosages d'acide vanil-mandélique, l'un précédant le test à l'histamine et le second lui faisant suite, montrent des taux normaux, moins de 5 mg par 24 heures.

On adjoint à l'hydrocortisone, une injection de percotène intramusculaire tous les quinze jours.

Résumé

La troisième observation que nous avons présentée concerne une jeune femme de 34 ans.

Depuis 1957 elle présente des phénomènes sudoraux accompagnés d'une élévation de la tension artérielle, de céphalées et d'une algidité des extrémités.

A quatre reprises ces phénomènes ont été concomitants d'un avortement spontané et c'est à la suite de son dernier avortement spontané que la malade entre à l'hôpital au mois d'avril 1963.

L'hypothèse de phéochromocytome est étayée par les résultats des recherches biologiques :

— glycémie au-dessus de 1 g avec courbe d'hyperglycémie provoquée paradiabétique ;
— métabolisme de base très élevé ;
— test à la Régitine très positif ;
— taux très augmenté de catécholamines et d'acide vanil-mandélique dans les urines ;
— traitement d'épreuve par l'α-méthyl-dopa probant.

L'urographie intraveineuse montre un abaissement du rein gauche ; le rétro-pneumo-péritoine montre qu'il s'agit en fait d'un phéochromocytome bilatéral.

L'ablation des tumeurs, le 14 juin 1963, est suivie d'un retour à la normale de la tension artérielle et de la disparition des signes pathologiques. Les suites opératoires immédiates sont simples. Par la suite il s'installe une insuffisance surrénalienne (surrénalectomie bilatérale) qui nécessite un traitement substitutif.

B) COMMENTAIRES

Ces trois observations, par ce qu'elles ont de particulier, nous semblent attirer un certain nombre de commentaires.

1. — Du point de vue étiologique.

Il s'agit de trois jeunes femmes. Si le fait que nos trois malades soient du sexe féminin nous semble une pure coïncidence, puisque dans la littérature les deux sexes sont à peu près atteints aussi fréquemment, par contre il s'agit très souvent d'un sujet jeune. Tous les

auteurs s'accordent à constater un maximum de fréquence entre 20 et 40 ans, bien que l'on ait pu observer des cas aux âges extrêmes de 5 mois et de 82 ans.

2. — Du point de vue clinique.

a) *Comment se présentait le maître-symptôme : l'hypertension ?*

Dans l'observation n° 1 elle fut longtemps absente. Pendant près d'un mois les chiffres tensionnels restèrent normaux alors que dans le même temps les troubles cardio-vasculaires avec signes d'insuffisance ventriculaire gauche et altération de l'état général étaient au premier plan. Le premier paroxysme tensionnel observé durant l'hospitalisation fut déclenché par le rétro-pneumo-péritoine dont il faut souligner la valeur diagnostique par la stimulation secrétoire qu'il provoque. Si l'on ne se tenait prêt à injecter de la phentolamine, cette stimulation ne serait pas sans danger.

Donc des formes sans hypertension peuvent se voir. On a même pu observer une hypotension (Hambrin [85]) accompagnant un phéochromocytome.

Dans l'observation n° 2 l'hypertension était permanente. Il s'agissait d'une malade très jeune. Or, l'hypertension permanente est habituelle dans le phéochromocytome de l'enfant.

Dans la troisième observation, la courbe tensionnelle « désarticulée » et les épisodes paroxystiques étaient très évocateurs.

b) *Les signes d'augmentation du métabolisme :*

Nous les avons retrouvés dans les trois observations.

Soit qu'ils se traduisent par une sudation abondante, comme dans la 2e et la 3e observation :

Soit par une élévation du métabolisme de base comme dans la 1re et surtout la 3e.

Dans la seconde observation les métabolismes de base ont toujours été en équilibre, la glycémie a été une fois modérément élevée. Dans les deux autres observations nous avons trouvé des hyperglycémies franches.

Pour Hermann et Mornex [37] « les tumeurs formées de plus de 50 % d'adrénaline, quel que soit le taux absolu des amines, donnent plus volontiers des manifestations métaboliques ».

c) *Les « phénomènes paroxystiques »* ont été notés dans les trois cas.

3. — Sur le plan diagnostic.

Quelle est la valeur des différents moyens à notre disposition ?

a) *La clinique :*

Si dans la seconde et la troisième observation l'hypothèse de phéochromocytome a pu d'emblée être émise devant des signes très évocateurs, dans la première par contre le tableau était des plus trompeurs.

Pendant près d'un mois, alors que les chiffres tensionnels restaient normaux, les tracés électrocardiographiques quotidiens objectivaient :

— une déviation axiale gauche ;

— un bloc complet de la branche gauche d'évolution spontanément régressive ;

— des signes d'insuffisance coronarienne.

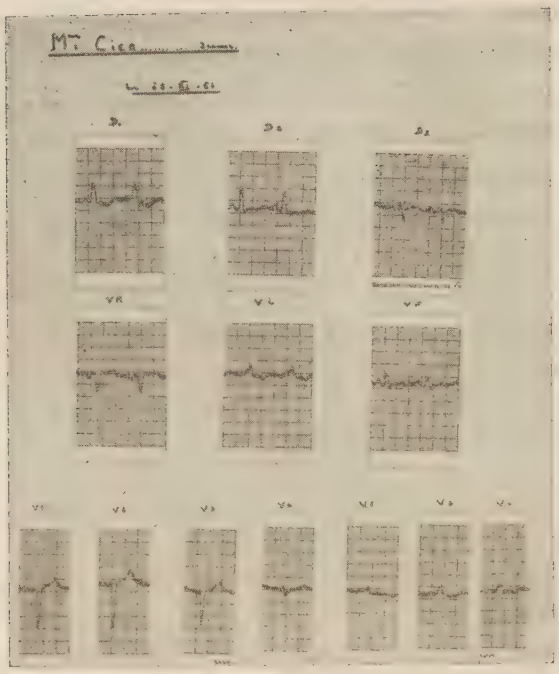

Fig. 13

Mme CIE... — **Electrocardiogramme.** Bloc gauche.

Ces troubles électrocardiographiques se rapprochent des observations de Cavalca [31] ; un infarctus du myocarde authentique et indolore a même été observé par Boldt et coll. [80]. Les lésions sont à rapprocher de celles provoquées expérimentalement par Nahas et coll. [32] avec des perfusions massives de L-nor-adrénaline.

Le choc des premières 24 heures associé à une hyperpyrexie et à une importante leucocytose ont été signalés par French et Campagna [84]. Un état de choc

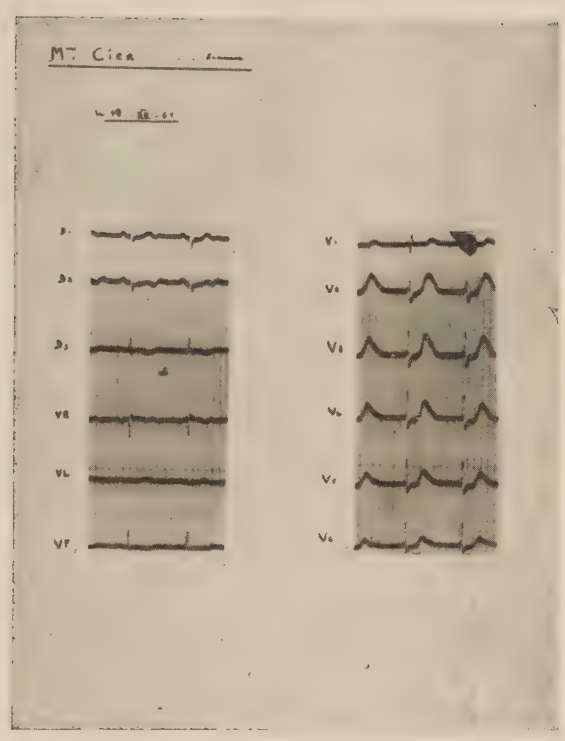

FIG. 14

Mme CIE... — Retour à la normale de l'électrocardiogramme.

comme forme de présentation d'un phéochromocytome a également été observé par HAMBRIN [85] et par BOUTON et coll. [86].

Il est à remarquer cependant que malgré cet aspect extrêmement inhabituel de présentation, le diagnostic de phéochromocytome avait pu être évoqué à la suite d'un accident insolite au cours d'une intervention bénigne sous anesthésie locale.

Une observation, que M. le Professeur P. Puech nous a communiquée oralement, nous semble bien illustrer également les formes trompeuses :

« Il s'agit d'un homme de 50 ans qui est hospitalisé pour une artérite des membres inférieurs et un diabète modéré et permanent. A plusieurs reprises, la tension artérielle est à 15/8. La palpation abdominale permet de découvrir une masse tumorale à gauche qui semble d'origine rénale. Cette hypothèse paraît confirmée par l'urographie intraveineuse qui montre une masse au pôle supérieur du rein gauche et une déformation des calices.

On conclut à la probabilité d'une tumeur rénale et le malade est confié aux chirurgiens. L'intervention permet de découvrir un surrénalome.

Des dosages de l'acide vanil-mandélique dans les urines recueillies par sondage au cours de l'intervention sont pratiqués ; avant l'ablation ont trouve un taux de 30 mg par 24 h ; après l'intervention, le dosage sur les urines recueillies par sondage montre un taux normal. Plusieurs contrôles sont normaux.

Il n'y a pas eu d'hypertension à l'occasion des manipulations et la guérison du diabète fut immédiate et définitive. »

Quoi qu'il en soit, même lorsque l'aspect clinique est plus évocateur et permet de songer au diagnostic, il ne suffit pas pour l'établir avec certitude.

b) *Les tests pharmacodynamiques :*

Le test à la Régitine, en cas d'hypertension permanente, est extrêmement valable. Nous l'avons trouvé très positif dans la deuxième observation et dans la troisième.

Le test d'antidiurèse au Benzodioxane de Corcoran s'est trouvé à la limite dans la première observation.

En fait, les tests, s'ils orientent davantage le diagnostic, ne permettent pas non plus de l'établir avec certitude.

c) *Les dosages biologiques :*

Ils constituent la clef de voûte du diagnostic. Dans les trois observations ces dosages pratiqués dans différents laboratoires concourent tous à établir le diagnostic. Le dosage des catécholamines pratiqué chez M^lle^ R... (obs. n° 1) fut négatif.

Le dosage de l'acide vanil-mandélique, par contre, était très positif dans les trois observations puisque nous trouvions respectivement : 53,5 mg par 24 heures ; 73,8 mg par 24 heures et 75 mg par 24 heures.

C'est en fait ce dosage qui en fin de compte apporte l'élément déterminant du diagnostic.

Il faut noter que dans les trois cas, après l'ablation de la tumeur, le taux d'acide vanil-mandélique est revenu à la normale.

4. — Sur le plan du diagnostic topographique.

Il faut souligner la valeur rétro-pneumo-péritoine qui, dans les trois cas, nous a permis d'objectiver la tumeur. Certes, le rétro-pneumo-péritoine est susceptible de donner de fausses images, comme dans l'observation de Mahaux et de Schaepryver [93] où une image rénale avait été prise pour un phéochromocytome.

Dubost [11] exige du rétro-pneumo-péritoine qu'il montre une image parfaitement ronde pour intervenir.

Dans les trois observations que nous avons présentées, le rétro-pneumo-péritoine, combiné aux coupes tomographiques nous a permis d'objectiver à chaque fois les tumeurs.

Un autre intérêt du rétro-pneumo-péritoine est de déclencher un paroxysme lors de l'insufflation d'air. Nous avons observé ce fait chez chacune de nos malades ; certes, il n'est pas dénué de tout danger, mais il suffit d'en être averti et de se tenir prêt à injecter de la phentolamine par voie veineuse pour éviter toute complication.

5. — Du point de vue de la localisation des tumeurs.

Chacune de ces observations présente une particularité ; nous avons, en effet :

a) *Une tumeur localisée à la surrénale droite :*

Une prédilection pour la surrénale droite est toujours retrouvée dans la littérature. Chez l'enfant la surrénale droite est atteinte deux fois plus souvent que la gauche. Pour les adultes les proportions varient suivant les auteurs, mais tous font état d'un pourcentage plus élevé de tumeurs à droite : 48 % de tumeurs à droite et 33 % à gauche. Les 19 % restants correspondent aux tumeurs extra-surrénales.

b) *Une tumeur bilatérale :*

Barbeau [1], dénombrant tous les cas de la littérature jusqu'au 1er janvier 1957, trouve sur 626 cas de phéochromocytomes 45 cas bilatéraux et 8 cas nouveaux jusqu'au 1er février 1958.

Ceci ferait une fréquence de 7,5 % de phéochromocytomes bilatéraux.

Depuis, de nombreux autres cas de phéochromocytomes bilatéraux ont été décrits.

Environ 10 % des phéochromocytomes sont bilatéraux : en plus, 4 % sont multiples. Graham [87]

trouve 9,2 % de tumeurs bilatérales. Chez l'enfant ce pourcentage est de 24 %.

En France, Dubost [12] n'a pas rencontré de cas bilatéral.

Une observation de phéochromocytome bilatéral a été rapporté par Latour, Puech, Crastes de Paulet et coll. [10] :

« Un homme de 33 ans se présente avec un tableau clinique d'hypertension paroxystique très évocateur de phéochromocytome. Des dosages de catécholamines et d'acide vanil-mandélique montrent des taux très augmentés. La pneumostratigraphie montre une tumeur surrénale droite de la taille d'une tête de fœtus ; la surrénale gauche est également augmentée de volume. La tumeur droite fut enlevée (phéochromocytome de 600 g de nature bénigne) ; les troubles disparaissent pendant deux à trois mois, puis reparaissent, signant la nature de la tumeur gauche. Les taux de catéchlamines sont très élevés (5 625 gammas de Nor-adrénaline et 750 gammas d'adrénaline), de même que ceux de l'acide vanil-mandélique (jusqu'à 330 mg par 24 heures). »

En fait, ce qu'il faut noter parmi ces cas bilatéraux, c'est la grande fréquence des cas familiaux. Un phéochromocytome familial sur deux est bilatéral ; 20 % des phéochromocytomes bilatéraux sont familiaux.

Il faut noter également une plus grande proportion de cas malins.

c) *Une localisation aux organes de Zuckerkandl déplaçant l'uretère :*

Les tumeurs des organes de Zuckerkandl sont rares. En janvier 1953 il y en avait 15 cas dans la littérature. Depuis nous en avons retrouvé 4 autres cas.

L'observation d'un phéochromocytome chez un enfant, situé au niveau des organes de Zuckerkandl et comprimant l'uretère au point d'entraîner une hydronéphrose du rein correspondant a été rapportée par Mac Laurin et Arneil [22].

Dans l'observation que nous présentons, l'uretère était dévié mais n'était pas comprimé.

Cette localisation se voit surtout chez l'enfant. Elle s'accompagne volontiers de tumeurs multiples et malignes. Enfin, comme pour les tumeurs bilatérales, l'incidence familiale est plus grande.

Nous n'avons pas retrouvé ces caractères dans le cas de notre malade. Certes, la malade était jeune, mais la tumeur était bénigne histologiquement et il n'y avait pas d'autres tumeurs.

6. — Sur le plan thérapeutique plusieurs remarques s'imposent.

a) *La préparation à l'intervention :*

Si nos malades ont reçu de la cortisone, il ne semble pas utile de faire systématiquement de la Phentolamine pré-opératoire.

Il vaut beaucoup mieux la réserver à une poussée tensionnelle dépassant 25 de maxima avec malaise clinique important. De ce fait, on évite de se trouver devant un état de choc (après l'ablation de la tumeur ou la ligature du pédicule, où l'efficacité de la L-nor-adrénaline est dangereusement diminuée par l'imprégnation massive de l'organisme par la phentolamine.

L'administration à la demande durant l'intervention de phentolamine, de néosynéphrine et d'hydrocortisone

et, éventuellement, de L-nor-adrénaline, semble beaucoup mieux contrôler les variations de la tension artérielle.

Dubost [12] va même plus loin et rejette l'emploi de la phentolamine en per-opératoire.

Soulignons l'intérêt qu'il y a à suivre continuellement l'évolution de la tension artérielle durant l'intervention grâce à l'électromanomètre d'Allard-Laurens. Il suffit pour cela d'avoir, avant l'intervention, dénudé et cathétérisé une artère radiale.

b) *La voie d'abord :*

Dans le cas de l'observation n° 1, l'incision transversale a permis d'extirper la tumeur et d'explorer la loge surrénalienne opposée et les chaînes sympathiques latéro-aortiques.

La laparatomie médiane, xyphopubienne pratiquée lors des deux autres interventions a permis un abord plus facile de la tumeur et en particulier des deux tumeurs dans le cas de l'observation n° 3.

Chez ces sujets, en général maigres, il semble que cette voie d'abord soit celle qui permette le mieux l'exploration des lieux d'élection des phéochromocytomes et leur extirpation.

c) *La surveillance postopératoire :*

Elle s'est déroulée sans difficulté : l'administration de vasopresseurs et de corticoïdes est nécessaire durant une période qui varie selon les cas. En tout cas, une surveillance postopératoire de 15 jours est nécessaire.

Dans le cas de l'observation n° 3 la surrénalectomie totale bilatérale a nécessité un traitement substitutif par 10 mg d'hydrocortisone *per os* associés à de la désoxycorticostérone en intra-musculaire.

	CLINIQUE		TESTS		DOSAGES	SITUATION	VOIE D ABORD	EVOLUTION POST OPERATOIRE
	H.T.A.	S. d'hyper Mb	Regitine	Benzodioxane Canti-Diurese				
M^me CIE... 34 a	Déclenchée par R.P.P. E.C.G. : Bloc G F. O : ++	Sueurs ++ M.B. : + 22 % Glycémie : 2.40 g	++	+	Catecholamines biologique : 0,9 g/cc. d'Urine chimique : 1 900 ‰ A.V. mandélique 53,5 mg/24 h	Surrenale D 37 g	Antérieure Transversale	Disparition des sueurs T. A. : Normale A. V. M. : Normal
M^lle RIG... 16 a	Permanente + Paroxysme E.C.G. : V. G. ↑ F. O : +++	Sueurs ++ Glycémie : 1,40 g M.B. : + 2 %	++	++	Catecholamines biologique : — A. V. M. : 73,8 mg/24 h	Organe de Zuckerkandl 40 g	Xypho Pubienne	Disparition des sueurs T. A. : Normale A. V. M. : Normal
M^me POU... 34 a	Paroxystique E.C.G. : Axe 30° F. O : ++	Sueurs ++ M.B. : + 70 % Glycémie : 1,27 g	++		Catecholamines chimique : 7 700 ‰ A. V. M. : 75 mg/24 h	Surrenale D Surrenale G 67 g 67,5 g	Xypho Pubienne	Disparition des sueurs T. A. : Normale A. V. M. : Normal

CONCLUSION

Dans cette thèse nous avons présenté trois observations de phéochromocytomes.

Certaines de leurs particularités cliniques nous ont paru intéressantes :

— Forme inhabituelle de présentation dans l'observation n° 1 ;

— Localisation atypique dans l'observaion n° 2 ;

— Tumeur bilatérale dans l'observation n° 3.

Cette étude nous a permis de tirer certaines conclusions :

1) Il semble que l'affection soit aujourd'hui moins rare depuis que l'on sait mieux la rechercher.

2) La clinique est tout à fait insuffisante pour établir le diagnostic.

3) Les tests conservent une valeur d'orientation, en particulier le test à l'Histamine et le test à la Régitine.

4) Il faut souligner l'intérêt que présente le dosage de l'acide vanil-mandélique urinaire comme moyen de dépistage du phéochromocytome. La simplicité de la méthode de dosage, la relative fidélité des résultats font du dosage du principal métabolite des catécholamines la clef de voûte du diagnostic biologique. Certes, cela

n'enlève rien à la valeur du dosage des catécholamines, mais les deux dosages, loin de s'exclure, se complètent.

Un taux élevé d'acide vanil-mandélique signe à coup sûr un phéochromocytome.

5) Nous avons pu également montrer l'intérêt que présente la surveillance per-opératoire grâce à l'électro-manomètre d'Allard-Laurens, qui permet de suivre toute variation dangereuse de la tension artérielle en cours d'intervention.

6) Soulignons également l'intérêt que l'on a à faire le moins possible de phentolamine et par voie de conséquence de vaso-presseurs majeurs type L-nor-adrénaline.

De ce fait, les suites opératoires sont simples.

L'intérêt du diagnostic réside dans la grande curabilité chirurgicale de l'affection, comparée à l'évolution spontanément fatale.

Vu : *Le Président de Thèse :*

Mériel.

Vu : *Le Doyen :*

Lazorthes.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 20 novembre 1963.

P. le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

Le Doyen délégué :

Durand.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barbeau *A.*, Marc Aurèle J., Vitye B., Lebœuf G., Cartier P., Mignault G. et Genest J. — Le phéochromocytome bilatéral. Présentation d'un cas, revue de la littérature. *Union Médicale du Canada,* fév. 1958, 87, n° 2, 165-178.

2. Barillari F., Manoussi et Caputi B. — Phéochromocytome surrénalien double. *Policlinico,* mars-avril 1962, 69, n° 2, 99-109.

3. Flandreau R.H. et Glushien A.S. — Le phéochromocytome bilatéral. *Arch. Surg.,* janv. 1958, 76, n° 1, 62-66, Bibl.

4. Giraud G., Nègre E., Latour H. et Puech P. — Surrénalectomie et hypertension artérielle. Phéochromocytome bilatéral avec élimination massive d'amines vaso-pressives. *Revue Française d'Endocrinologie Clinique,* nov.-déc. 1961, 2, n° 6, 596.

5. Kelsall A.R. et Ross E.J. — Bilateral pheochromocytoma in two sisters. *The Lancet,* 6 août 1955, p. 273.

6. Linke C.A., Rojenthal I. et Kieffer J.H. — Bilateral pheochromocytoma in a 12 years old boy. *Journal of urology,* 1958.

7. Sjœrdsma A., Leeper L.C., Terry L.L. et Udenfriend S. — Etudes sur la biogénèse et le métabolisme de la Nor-adrénaline chez les malades porteurs d'un phéochromocytome. *Journal of clinical investigation,* janv. 1959, 38, n° 1, 31-38.

8. Ziegler, Frœsh E.R. et Labhart A. — Diagnostic du phéochromocytome par la détermination de l'A.V.M. dans l'urine. *Méd. et Hyg.,* 30-6-60, n° 470, 507, Bibl.

9. Gitlow S.E., Mendlowitz M., Khassis H., Cohen G. et Sha J. — Le diagnostic du phéochromocytome par le dosage dans l'urine de l'acide 3-méthoxy, 4-hydroxy-mandélique. *J. of Clin. Invest.,* janv. 1960, 39, n° 1, 221-226.

10. Latour, Puech P., Hertault J. et Crastes de Paulet A. — Diagnostic topographique des phéochromocytomes. L'apport du cathétérisme des veines caves pour le diagnostic biologique. *Revue Française d'Endocrinologie clinique,* nov.-déc. 1961, 2, n° 6, 595.

11. Dubost Ch. — Technique pré, per et postopératoire dans le traitement des phéochromocytomes. *Ann. endocrin.,* juillet-août 1959, 20, n° 4, 416.

12 Dubost Ch., Blondeau Ph., Piwnica A., Levy-Leman S., Passelecq J. et Guéry J. — Problèmes médicaux posés par la chirurgie des tumeurs de la surrénale, in *Actualités Endocrinologiques.* Exposés présentés aux journées endocrinologiques de la Pitié, 1963.

13. Marc P. — L'A.V.M. urinaire, moyen de diagnostic des hypertension artérielles. *Thèse,* Montpellier, avril 1962.

14. Kvale W.F. et Roth G.M. — Hypertension paroxystique et permanente dans le phéochromocytome. *Med. Clin. North Amer.,* mars 1961, 45, n° 2, 467-478.

15. Kvale W.F. et Roth G.M. — Quelques aspects du phéochromocytome. *Circulation,* fév. 1960, 21, n° 2, 161-164.

16. Slama R. et Guédon J. — Les phéochromocytomes. *La Vie Médicale,* nov. 1960, pp. 1199-1123.

17. Stanley E., Gitlow M.D., Milton, Mendlowitz M.D., Robert L. and Wolf M.D. — The diagnostic of pheochromocytoma. *Hypertension,* A Mount Sinai hospital monograph., 1961.

18. Hume D.M. — Pheochromocytoma in the adult and the child. *The american journal of Surgery,* april 1960, t. 99, 458-496.

19. Laroche Cl., Nenna A., Dubost Ch. et Guéry J. — Découverte d'un phéochromocytome par aortographie. *Presse Médicale,* déc. 1961, 2559-1560.

20. Varner J., Johns Jr. M.D. et Shannon Brunjes M.D. — *The amercan journal of cardiology,* 120-125.

21. Cook J.E., Urich R.W., Sample H.G. et Fawcette N.W. — Peculiar familial and malignant pheochromocytoma of the organ of Zuckerkandl. *Annals of internal medicine of Lancaster,* janv. 1960, 126-133.

22. Mac Laurin-Arneil. — Obstruction de l'uretère chez un enfant par phéochromocytome. *The Lancet,* fév. 1961, 426-429.

23. Fulleton C.W., Sutton J.C. et Milne I.G. — Un cas de paraganglions sécrétant de l'organe de Zuckerkandl. *Ann. Int. Méd.,* juin 1954.

24. Petitpas D. — Contribution à l'étude des phéochromocytomes aberrants. *Thèse,* Paris, 1961.

25. Berry K.W. Jr. et Van Zine Scott E. — Un cas de phéochromocytome de la vessie. *Journ. of Urology,* fév. 1961, 85, n° 2, 156-158.

26. Farley S.E. and Smith Cl. — Unusual location of pheochromocytoma in urinary bladder. *J. Urol.,* 81, 130, 1959.

27. Lumb B.R. and Gresham G.A. — Pheochromocytoma of urinary bladder. *The Lancet,* I, 81, 1958.

28. Pugh R.C. — Pheochromocytoma of the bladder. *Brit j. of urol.,* 30, 432, 1958.

29. Richardson J.E., Ross J.H. and Turnbull A.L. — Reversal of malignant hypertension due to ectopic pheochromocytoma. *The Lancet,* 2, 275, 1955.

30. Williams R.E. — Ectopic pheochromocytomas. *Prc. Roy. Soc. Med.,* 51, 180, 1958.

31. Cavalca L. et Rumolo R. — Aspects électrocardiographiques des phéochromocytomes. *Arch. di patho. e clinica medica,* 1958, 35, 101.

32. Nahas G.G., Manion W.C., Brunson J.C. et Ligou J.C. — Lésions cardiaques par excès de nor-épinéphrines. *Presse médicale,* 1959, 67, 1079.

33. Cahill G.F. — Pheochromocytoma. *Bull. N.Y. Acad. Med.,* 29, 749, 1953.

34. Cone T.E. — Recurrent pheochromocytoma ; report of a case in previously treated child. *Pediatrics,* 21, 994, 1958.

35. Björk U.O., Linderholm H., Lublin G., Pernow B. and Thornbug B.M. — Malignant intrathoracic pheochromocytoma with lung metatases and raised Nor-adrenalin in superior vena cava blood. Report of a case. *Acta Chir. Scandinavia,* 116, 411, 1959.

37. Millet H. — A propos d'une hypertension permanente par phéochromocytomes multiples. *Thèse,* Lyon, 1959.

38. Frankel F. — Ein Fall von doppelseitigen, vollig latent verlaufenen nebenieren Tumor et gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. *Vichows Arch. path. Anat.,* 103, 244, 1886.

39. Manasse P. — Ueber die hyperplastischen Tumoren der Nebenieren. *Virchows Arch. path. Anat.,* 133, 391, 1893.

40. Labbe M., Tinel J. et Doumer A. — Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur surrénale. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris,* 46, 982, 1922.

41. Masson P. et Martin J.F. — Paragangliome surrénalien ; étude d'un cas humain de tumeur maligne de la médullo-surrénale. *Bull. Assoc. Franç. études canad.,* 12, 135, 1923.

42. Vaquez H. et Donzelot E. — Les crises d'hypertension artérielle paroxystique. *Presse médicale,* 34, 1329, 1926.

43. Roux. — Thèse, Lausanne, cité par Barbeau (1).

44. Manasse P. — Zur Histologie und Histogenese der primaren Nierengeschwülze. *Virchows Arch. path. Anat.,* 145, 127, 1896.

45. Gaddum J.H., Peart W.S. and Vogt M. — The estimation of adrenaline and allied substances in the blood. *Jour. Physiology,* 108, 467, 1949.

46. Burn J.H., Hutchon D.E. and Parker R.H.O. — Estimation of adrenaline - Nor-adrenaline mixtures. *Brit. Jour. Pharmacol., 5,* 142, 1950.

47. Jalon (de) J.G., Bayo J.B. et Jalon (de) M.G. — Sensibile y nuevo metodo de valoracion de adrenalina en utero ailsado de rata. *Farmacoterap. Actual,* 2, 313, 1945.

48. Engel A. and von Euler U.S. — Diagnostic value of increased urinary output of adrenaline and Nor-adrenaline in pheochromocytoma. *Lancet,* 259, 387, 1950.

49. Goldenberg M. — Adrenal Medullary function. *American journal of medicine,* 10, 627, 1951.

50. Armsrong M.D. and Mac Millan A. — Identification of major urinary metabolite of nor-epinephrine. *Fed. Proc.,* 16, 146, 1957.

51. Armstrong M.D. and Mac Millan A. — Studies on the formation of 3-methoxy-4-hydroxy-mandelic acid, a urinary metabolite of nor-epinephrine and epinephrine. *Pfarmacol. rev.,* 11, 394, 1959.

52. Gennes (de) L., Bricaire H., Hazaro J. et Larno (Mme) S. — Le dosage biologique des catécholamines urinaires dans les phéochromocytomes. Valeur de ce dosage. Confrontation des résultats avec les signes cliniques, radiologiques et les épreuves pharmacodynamiques. *Presse médicale,* 17 janv. 1959, n° 3, 83-87.

53. Gennes (de) L. et coll. — Les catécholamines urinaires. Application du dosage des catéchols urinaires libres au dépistage du médullo-surrénalome. *Presse médicale,* 7 mai 1958, 66, n° 36, 805-808.

54. Hermann H. et Mornex R. — Les phéochromocytomes. Etude clinique et biologique. *Ann. Endocr.,* juillet-août 1959, 20, n° 4, 412-413.

55. Latour H., Puech P., Crastes de Paulet A. et Hertault J. — Avantages et limites du dosage de l'acide vanil-mandélique pour le diagnostic des phéochromocytomes. *Lyon médical,* 18 févr. 1962.

56. Puech P., Latour H., Crastes de Paulet A. et Hertault J. — L'acide vanil-mandélique urinaire dans le bilan des hypertensions artérielles. *Arch. Mal. du Cœur,* n° 5, mai 1962, 555.

57. Corcoran A., Dustan H. and Page I.H. — Antidiuresis and other renal responses to piperoxan in pheochromocytoma. *Circulation,* 1956, 14 ,221.

58. Beer E., King F.H. and Prinzmetal M. — Pheochromocytoma with demonstration of pressor (adrenaline) substance in the blood preoperatively during hypertensive crises. *Ann. Surg.,* 106, 85, 1937.

59. Helmer O.M. — Estimation of urina ry catecholamines by means of a strip, of a rabbit aorta as an aid of diagnosis of pheochromocytoma. *Journ. Labor. Chim. Med.,* novembre 1957, 737-734.

60. Lund A. — Adrenaline and Nor-adrenaline in blood and urine in cases of phaechromocytoma. *Scand. J. Clin. and Laboratory Investigation,* 4, 263, 1952.

61. Weil-Malherbe H. — The fluorimetric estimation of catecholamines by the ethylenediamine condensation method. *Pharmacol. Rev.,* 11, 278, 1959.

62. — Axelrod J. — O-methylation of epinephrine and other catechols in vivo and in vitro. *J. Science,* 126, 400, 1957.

63. Sjœrdsma A., Leeper L.C., Terry L.L. and Udenfriend S. — Studies on the biogenesis and metabolism of norepinephrine in patient with pheochromocytomas. *J. of clinical investig.,* 38, 31, 1959.

64. Kirshner N., Goodall Mac and Roven L. — Metabolism of dl adenaline-2-C 14 in the human. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.,* 98, 627, 1958.

65. Resnick O. and Elmadjan F. — The metabolism of epinephrine containing isotopic carbon in man. *Journ. Clin. Endocrinol.,* 18, 28, 1958.

66. Crout J.R., Pisano J.J. and Sjœrdsma A. — Urinary excretion of catecholamines and their metabloites on pheochromocytoma. *Am. Heart J.,* 61, 375, 1961.

67. Von Studnitz W. — Methodische und klinische Untersuchungen über die Ausscheidungen der 3-methoxy-4-hydroxymandelsaüre im Urin. *Scandinavian J. Clin. Lab. Invest.,* 12, suppl. 48, 1960.

68. Kraupp O., Stormann H., Bernheimer H. und Obenaus H. — Vorkommen und diagnostische Bedeutung von Phenolsaüren im Harn beim Phäechromocytom. *Klin. Wochenschr.,* 37, 76, 1959.

69. Bollmann J.L., Flock F.V., Røth G.M. and Kvale W.F. — Catechoalmines in patients with pheochromocytoma. *J. Lab. Clin. Med.,* 56, 506, 1960.

70. Faivre G., Sommelet J., Gilgenkrantz J.M., Cherrier F. et Massé G. — Diagonstic topographique d'un phéochromocytome par dosage étagé de catécholamines dans le système veineux cave. *Bull. mém. soc. méd. hôp. Paris,* 113, 129, 1962.

71. Minno A.M., Benett W.A. and Kvale W.F. — Pheochromocytoma. A study of 15 cases diagnosed at autopsy. *New England J.,* 251, 959, 1954.

72. Smithwick R.R., Creer W.E.R., Robertson C.W. and Wilkins R.W. — Pheochromocytoma : A discussion of symptoms, signs and procedures of diagnostic value. *New England J. Med.,* 242, 252, 1950.

73. Kohn A. — Das chromaffine Gewebe. *Anat. u. Entwicklungsg.,* 12, 253, 1902.

74. Pick L. — Das ganglioma embryonale Sympathicum. *Berl. Klin. Wochenschr.,* 19, 1912.

75 Mayo C.H. — Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve : Report of a case. *J.A.M.A.,* 89, 1047, 1927.

76. Pincoffs M.S. — A case of paroxysmal hypertension associated with suprarenal tumor. *Tr. A. Am. Physicians,* 44, 295, 1929.

77. Shipley A.M. — Paroxysmal hypertension associated with a tumor of the adrenal. *Am. Surg,* 90, 742, 1929.

78. Binger M.W, and Craig W.McK. — A typical case of hypertension with a tumor oft he adrenal gland. *Proc. Staff Meet, Mayo Clinic,* 13, 17, 1938.

79. Rabin C.B. — Chromaffin Cell. Tumor of the suprarenal medulla (pheochromocytoma). *Arch. Path.,* 7, 228, 1929.

80. Boldt M.H., Flexner M. et Ortner A.B. — Phéochromocytome associé à un infarctus du myocarde indolore. *Ann. of Int. méd.,* juin 1957, 46, n 6, 1165-1177.

81. Von Euler U.S. — A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibers (sympathin) and its relation to adrenaline and nor-adrenaline. *Acta physiol. scandinav.,* 12, 73, 1946.

82. Holtz, Credner H. et Kromberg J. — Ueber das sympathomimatische pressorische Prinzip des Harnes (Urosympathin). *Arch. exper. path. u. pharm.,* 204, 228, 1947.

83. Holton P. — Nor-adrenaline in tumors of adrenal medulla. *J. Physiol.,* 108, 525, 1949.

84. French C. et Campagna F.A. — Phéochromocytome avec choc, leucocytose marquée et E.C.G. inhabituels. *Ann. of Int. M.,* juil. 1961, 55, n° 1, 127-134.

85. Hambrin *B.* — Hypotension durable et choc dus à un phéochromocytome adrenalino sécrétant. *Lancet,* 21 juillet 1962, n° 7, 247, 123-124.

86. Bouton J. et Ardao R. — L'état de choc comme forme de présentation du phéochromocytome. *Presse Méd.,* 1954, 62, 1464.

87. Graham J.B. — Pheochromocytoma and hypertension : analysis of 207 cases. *Int. Abst. Surgery,* 1951, 92, 105-121.

88. Hillarp N.A. et Hœkfelt B. — Histochemical demonstration of Nor-adrenaline and adrenaline in the adrenal medulla. *J. Histoch. Cytoch.,* 3, 1955, 1.

89. Sevki K. — *Virchows Arch.,* 1934 ,294, 65.

90. Erænkœ O. — Fluorescing islets, adrenaline and Nor-adrenaline in the adrenal medulla of some common laboratory animals. *Ann. Med. Exper. Biol. Fenniæ.*

91. Wiesel. — Cité par Pearse A.G.E. : Histochemestry theoretical and applied. Churchill Ed., London, 1960.

92. Picard D. et Vitry G. — Histophysiologie de la médullo-surrénale. *Colloque d'Endocrinologie,* 1959, Masson Ed., Paris.

93. Mahajx J.E., de Schaerryve A.F., Vernory A., Enderle J., Smets W., Reinold H., Derood M. et Meunier A. — Phéochromocytomes à symptômes pseudo-thyroïdiens. *Annales d'Endocrinologie,* n° 1, janv.-fév. 1963.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION. 11

CHAPITRE PREMIER. — *Le phéochromocytome à trávers la littérature*. 15

A) Historique. 15

B) Clinique. 18

C) Diagnostic. 26

D) La Radiologie. 41

E) Topographie. 42

F) Anatomie pathologique. 44

CHAPITRE II. — *Observations personnelles*. 47

A) Etude analytique. 47

B) Commentaires. 79

CONCLUSION. 91

BIBLIOGRAPHIE. 93